

THESIS

MUNICH

1966

VENENSTAUUNGSPLETHYSMOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE BEHANDLUNG DER OBLITERIERENDEN ANGIOPATHIE
MIT DEM MONOAMINOXYDASEHEMMER NIAMID^R

Peter Edzard | Peters

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

VENENSTAUNGSPLETHYSMOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE BEHANDLUNG DER OBLITERIERENDEN ANGIOPATHIE
MIT DEM MONOAMINOXYDASEHEMMER NIAMID^R

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Edzard Peters
aus Grossenhain

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. HESS
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 12.7.1966

MEINEM VATER

(† 1945)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINFÜHRUNG	7
Chemie und Pharmakologie des Niamid	8
Niamid in der Therapie	11
B. UNTERSUCHUNGSMETHODEN	14
Venenstauungsplethysmographie	14
Gehzeitbestimmung	18
C. UNSERE BEFUNDE	18
Akuter Versuch mit 250 mg Niamid i.v.	24
Reihenversuch mit 3 x 100 mg Niamid täglich oral	33
D. DISKUSSION	42
E. ZUSAMMENFASSUNG	47
F. SCHRIFTTUM	49

EINFÜHRUNG

Der Begriff "obliterierende Angiopathie" umfasst alle Erkrankungen des Gefäßsystems, die mit Lumeneinengungen einhergehen. Man möchte damit entzündliche und degenerative Veränderungen an den Gefäßwänden in der Nomenklatur zusammenfassen, zumal diese klinisch und meist auch pathologisch-anatomisch kaum zu differenzieren sind (HESS 1).

Nach MITTELMEIER handelt es sich um "verschiedene Gangarten" des gleichen Leidens. Die Arteriosklerose entspricht einer vorwiegend ruhenden, die Endoangiitis einer mehr aktiven Form der obliterierenden Angiopathie.

Die Erkrankung befällt das gesamte Gefäßsystem, wie ASANG und MITTELMEIER an Hand eines ausgedehnten Sektionsgutes zeigen konnten. Einzelne Gebiete der arteriellen Strombahn sind dabei aus hämodynamischen Gründen besonders betroffen.

Zur Pathogenese und Ätiologie des Leidens wurden im Laufe der Jahre eine Reihe von Theorien aufgestellt; die endgültige Klärung steht jedoch noch aus.

Ein ätiologischer Zusammenhang mit dem Tabakrauchen gilt als erwiesen (HESS 1), wobei allerdings der Modus der Schädigung unbekannt ist.

Konstitutionelle Faktoren scheinen eine bedeutende Rolle zu spielen (SELBERG), während die Zusammensetzung der Ernährung für die Entstehung von Gefäßkrankheiten unterschiedlich beurteilt wird (PERLICK; KEYS, ANDERSON, MICHELSEN, ADELSON und FIDANZA).

Die chirurgische Therapie befasst sich hauptsächlich mit Eingriffen am vegetativen Nervensystem und mit der Wiederherstellung der verlegten Strombahn.

Die Hauptstützen der konservativen Therapie sind physikalische Massnahmen und Nikotin-Abstinenz. Eine causale Beeinflussung des Leidens mit Hilfe von Medikamenten ist trotz einer Vielzahl von Behandlungsvorschlägen bislang nicht gelungen.

Die weitverbreitete Anwendung vasodilatatorischer Substanzen führt sogar -wie später ausführlicher dargelegt werden wird- zu einer Verminderung der Durchblutung im erkrankten Gefäßbereich (DEBAKEY, BURCH, RAY und OCHSNER; HESS).

Die hier vorliegenden Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage, ob mit Niamid neue Möglichkeiten in der medikamentösen Behandlung peri-

pharer Durchblutungsstörungen aufgezeigt werden.

Niamid gehört zur Gruppe der Monoaminoxidasehemmer. Das erste derartige Präparat war das Iproniazid (Handelsname: Marsilid), das ursprünglich als Tuberkulostatikum entwickelt worden war, bald aber wegen seiner auffallenden "Nebenwirkung" auf die Psyche als Antidepressivum eingesetzt wurde (LOOMER, SAUNDERS und KLINE).

ZELLER und Mitarbeiter entdeckten 1952 am Iproniazid die Eigenschaft der Monoaminoxidasehemmung in vivo, worauf mehrere, meist besser verträgliche Pharmaka dieser Stoffklasse geschaffen wurden, zu denen auch Niamid zählt.

CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES NIAMID

In den folgenden Ausführungen stützen wir uns auf eine Übersichtsarbeit von PLETSCHER, GEY und ZELLER aus dem Jahre 1960, die sich jedoch vorwiegend mit dem Iproniazid befasst.

Die Monoaminoxidase ist das Enzym, das den Abbau verschiedener biogener Amine auf dem Wege der oxydativen Desaminierung katalysiert. Ihre Substratspezifität ist nicht sehr ausgeprägt; denn sie fördert auch den Abbau langkettiger, aliphatischer Diamine, wie umgekehrt die Diaminoxidase den der Monoamine. Darum wurde die Monoaminoxidase definiert als das Enzym, das durch Octylalkohol gehemmt wird. Von ihr werden u.a. Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin abgebaut, allerdings kommt der Methylierung -katalysiert durch die Catechol-o-methyltransferase- im Stoffwechsel die grössere Bedeutung zu.

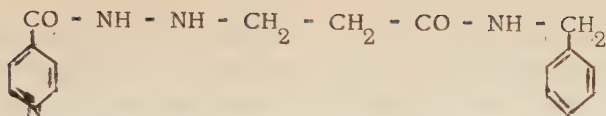
Ein weiterer Abbauweg führt über die Koppelung an Glucuron- oder Schwefelsäure.

In vitro haben viele Stoffe eine Monoaminoxidase-Hemmwirkung, so z.B. Xanthine, Mutterkornalkaloide und Cocain. In vivo hingegen ist das von ZELLER eingeführte Iproniazid (Isopropylnicotinylhydrazid) der erste Stoff mit dieser Eigenschaft.

Heute sind drei Klassen von Monoaminoxidaseinhibitoren in der klinischen Anwendung (nach PLETSCHER):

- Hydrazinderivate von der Grundformel $R - NH - NH - R'$, wobei die Reste R und R' weitgehend variieren können;
- Harmalinderivate und Harmala-Alkaloide und
- 2-Phenylcyclopropylamin, das dem Amphetamin strukturverwandt ist.

Niamid gehört zur Gruppe der Hydrazinderivate mit folgender Strukturformel:



= 1-(2-(Benzyl-carbamyl)-äthyl)-2-isonicotinoylhydrazin

Nach oraler Zufuhr ist der grösste Teil binnen acht Stunden aus dem Plasma verschwunden (BLOOM, WAGNER, DELAHUNT und SCHREIBER). Als Abbauprodukte ermittelten diese Autoren mit C 14 markiertem Niamid Hippursäure und beta-d-Glucuronsäure-monobenzoat. Ein grosser Teil wurde jedoch unverändert im Urin ausgeschieden.

Auf der anderen Seite beobachteten ROWE, BLOOM, P'AN und FINGER eine über Tage anhaltende Wirkung einer einzigen Injektion und folgerten daraus, dass kleine Mengen der Substanz am Erfolgsorgan verweilen.

Niamid in hohen Dosen bewirkte bei verschiedenen Versuchstieren eine deutliche Erhöhung der Serotonin- und Noradrenalin-konzentration im Gehirn (SCHNEIDER, BLOOM, DELAHUNT, FINGER, FINKELSTEIN, ROWE, STEBBINS und WEISSMAN).

Einen Anstieg des Adrenalin- und Noradrenalin-gehaltes beider Ventrikel des Meerschweinchenherzens fand MUSCHOLL nach einer Injektion.

SCHMID beobachtete eine erhöhte Aminkonzentration in den Thrombocyten. Als Mass für die Monoaminoxidasehemmung beim Menschen gab er die 5-Hydroxyindolelessigsäureausscheidung an.

Über eine Zunahme der Milchsäurekonzentration im Blut nach Iproniazid-Behandlung berichteten GEY und PLETSCHER. CAHN und HEROLD sahen einen Anstieg der Milchsäurekonzentration im Herzmuskel nach Niamidgabe.

Untersuchungen hinsichtlich der Verträglichkeit erbrachten keine Veränderung der Blutfette und des Blutzuckers während der Medikation (GARCIA REYES, DOMENGE, MAISTERRENA, ALARCON, PIZZUTO, GONZALEZ und DE LEON).

Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Lactatdehydrogenase und alkalische Phosphatase zeigten sich an einem grösseren Patientengut unbeeinflusst (NARANJO), im Gegensatz zum Iproniazid, dessen hepatotoxische Wirkung erheblich ist (RÖNNBERG-HALVORSEN; HOLDSWORTH, ATKINSON und GOLDIE). Der Effekt von Novadral und Veritol wurde unter Niamid-Behandlung potenziert (SCHONER und SPITZBARTH), Interferenzen mit anderen Pharmaka, insbesondere mit Antikoagulantien traten jedoch nicht ein (FABRE, LINDHEIMER und MICHEL).

Zur Wirkungsweise des Präparates bei cardiovasculären Erkrankungen wurden

verschiedene Hypothesen aufgestellt:

PLETSCHER, GEY und ZELLER vermuten im 5-Hydroxytryptamin einen "benignen Coronardilatator" und führen die Wirkung der Monoaminoxidase-Hemmer auf die Anreicherung von Catecholaminen im Herzgewebe zurück.

Nach UDENFRIEND werden neben den Neurohormonen Serotonin, Dopamin und Noradrenalin neu entstehende Metaboliten des Aminstoffwechsels wie Tryptamin, Tyramin und Methoxyderivate der Catecholamine biologisch aktiv.

In Perfusionsversuchen am Ganglion cervicale der Katze wies GERTNER nach, dass alle Monoaminoxidase-Inhibitoren eine mehr oder minder ausgeprägte irreversible Blockierung der Überleitung bewirken. AXELROD vertritt die Ansicht, dass diese Pharmaka den Transport von Noradrenalin durch die Zellmembran behindern, allerdings nur in der Richtung von innen nach aussen.

Der vermehrte Milchsäuregehalt des Herzmuskels nach Behandlung mit Niamid liess CAHN und HEROLD die Hypothese vom "oxygen-sparing-effect" aufstellen. Durch Eingriff in den Stoffwechsel würde der anaerobe Glucose-Abbau gefördert.

Ihre Untersuchungen am isolierten Herzen ergaben einen signifikant erniedrigten Sauerstoffverbrauch. Coronarminutenvolumen, Herzminutenvolumen und systolisches Pulswellenvolumen waren ebenfalls signifikant herabgesetzt, während der coronare und periphere Gefässwiderstand erhöht waren. Niamid setzte ferner den Blutdruck in der Arteria femoralis des Hundes signifikant herab, wobei es sich nach Ansicht der Autoren nicht um einen adrenolytischen Prozess handelt, sondern um die Auswirkung der insgesamt verminderten Herzleistung. SCHNEIDER, FINGER und PEREIRA erklären den "oxygen-sparing-effect" damit, dass das Herz seinen Energiebedarf vermehrt aus freien Fettsäuren deckt.

Neben der rein symptomatischen Behandlung cardiovasculärer und vasculärer Erkrankungen sollte Niamid auch causal in das Geschehen eingreifen können.

Die grundlegenden Veröffentlichungen hierzu stammen von SHIMAMOTO und seinem Arbeitskreis.

Mit mehrfachen Adrenalin- und Cholesterininjektionen erzeugten die Autoren eine Medianekrose der Kaninchenaorta, die nach Vorbehandlung mit Niamid nur abgeschwächt eintrat. Das Präparat beugte auch dem begleitenden Thrombocytenabfall vor. Schliesslich sahen sie eine protektive Wirkung gegenüber künstlichen arteriellen und venösen Thromben im Tierversuch.

FABRE, RUDHARDT, MICHEL, LACOURT und JEANDET wiederholten die Experimente; sie konnten die Befunde jedoch nur teilweise bestätigen.

FABRE, LINDHEIMER und MICHEL verdanken wir eine gründliche ergometrische Studie.

Gesunde Versuchspersonen leisteten Arbeit mit dem Zeigefinger (Ergometer nach MOSSO) bis zur Leistungsgrenze. Unter Ischaemiebedingungen und nach Ermü-

dung wurde die Zeit von 10 behandelten und 10 unbehandelten Probanden miteinander verglichen. Dabei ergab sich, dass Niamid auf den normalen Muskel nicht leistungssteigernd wirkt, es aber dem Abfall der Muskelleistung unter Ischaemie und Ermüdung vorbeugt. Dieser Effekt wird von den Autoren durch Eingriff in den Stoffwechsel erklärt, etwa nach dem Konzept von CAHN und HEROLD.

NIAMID IN DER THERAPIE

Der Hauptindikationsbereich des Medikamentes liegt in der Behandlung depressiver Zustände (FLEGEL; NISTRI und SGAMBATI; DAVIES).

Darüber hinaus wurde es eingesetzt bei der chronischen Polyarthrit (PRICE), beim Carcinomschmerz (PRICE; DE RITIS, ASCIONE und MATANO; RIEBELING, RAMIREZ und ARCE; RABENKO), bei verschiedenen Dermatosen (CORTES und RADILLO; KAMINSKY, DAITSCH und JAIMOVICH), bei der Fettleibigkeit (FREYSCHMIDT) und bei der Magersucht (DE SALCEDO).

Ein weiterer Indikationsbereich umfasst die cardiovasculären Erkrankungen. CESARMAN und COSSIO haben 1957 unabhängig voneinander Iproniazid in die Therapie der Angina pectoris eingeführt.

Inzwischen liegen zahlreiche Arbeiten über Monoaminoxidasehemmer in der Behandlung cardiovasculärer Erkrankungen vor (FIEGEL; THALER; RIVIER; WINSOR und ZARCO; RUSSEK; FISHBEIN; SCHMID und SCHEIFFARTH), wobei die Angaben über den Therapieerfolg zwischen 50 % und 98 % schwanken.

LUNDBERG und SJOBERG sahen allerdings im doppelten Blindversuch keine deutliche Besserung pectanginöser Beschwerden. CRANE warnt recht eindringlich vor einer solchen Behandlung, da die Infarktgefahr durch die psychische Stimulation zu grösserer Leistung erhöht würde.

Von CESARMAN und COSSIO stammen auch die ersten Beschreibungen der Monoaminoxidasehemmer in der Therapie obliterierender Angiopathien. Während CESARMAN keine günstigen Resultate sah, fand COSSIO bei 10 Patienten mit dem Symptom des intermittierenden Hinkens und zwei weiteren mit bereits bestehender Gangrän eine mässige Besserung. Diese beruhe auf der Schmerzlinderung, dadurch könnten grössere Gehstrecken bewältigt werden. In der Folgezeit mehrten sich die Arbeiten über Monoaminoxidasehemmer in der Behandlung der Angina pectoris, während das "Äquivalent in der Peripherie" weit weniger oft Gegenstand der Untersuchung war. Erst im Jahre

1959 griffen DELBUE und ALVARINAS die Frage wieder auf und berichteten bei dem "Symposion über Niamid" in Lissabon über 15 Fälle, die sie teils mit Niamid allein, teils in Kombination mit intraarteriellen Dexamethasongaben behandelt hatten. Bei 12 Patienten sei eine Besserung eingetreten. Angaben über eine Untersuchungsmethode wurden nicht gemacht.

Im Jahre 1961 untersuchten FABRE, LINDHEIMER und MICHEL Niamid in dieser Indikation sehr eingehend. 48 Patienten (29 Männer und 19 Frauen), alle mit dem Symptom der Claudicatio intermittens, erhielten über einen längeren Zeitraum Niamid in Dosen zwischen 75 mg und 300 mg täglich. Eine bestehende Antikoagulantientherapie wurde bei einem Teil der Untersuchten fortgeführt. Als Kriterium für den Therapieerfolg diente die Bestimmung der Gehstrecke. Eine Verbesserung um 100 % wurde mit "sehr gut" bewertet, eine Verlängerung der Gehstrecke zwischen 50 % und 100 % erhielt das Prädikat "ausreichend". Nach diesen Massstäben zeigten 22 seiner Patienten einen "sehr guten" und 14 einen "ausreichenden" Behandlungserfolg.

HUPKA und THALER, die ebenfalls die Verlängerung der Gehstrecke der Beurteilung zu Grunde legten, bewerteten mit "sehr gut", wenn die Gehstrecke um 600 % zugenommen hatte. Bei 8 von 20 Patienten war die Besserung so deutlich, 7 weitere erfuhren eine geringere Steigerung der Gehstrecke.

In der gleichen Arbeit wurde auch die Wirkung von Niamid im akuten Versuch mit der HENSELSchen Wärmeleitsonde gemessen. Bei 6 Messungen der Hautdurchblutung nach 100-200 mg Niamid i. v. fanden sie eine Steigerung um durchschnittlich 110 %. Hinsichtlich der Muskeldurchblutung wurden 3 Messungen angestellt, wobei die beste 120 % über der Ruhedurchblutung gelegen war.

Plethysmographische Untersuchungen wurden von SAMUELS und SCHAFFTEL durchgeführt. Sie behandelten 16 Patienten mit obliterierender Angiopathie mit den Monoaminoxidasehemmstoffen Nardil bzw. Iproniazid. Im Plethysmogramm fand sich kein Anhalt für eine gesteigerte Durchblutung, erst nach Kombination mit einem Vasodilatator (Peritrate) sei diese eingetreten.

In einigen weiteren Mitteilungen mit z. T. sehr geringen Patientenzahlen wurde überwiegend "Schmerzerleichterung" als Ursache für die Wirkung bei obliterierender Angiopathie angegeben. In objektiven Untersuchungsmethoden war eine Besserung der Durchblutung im erkrankten Gefäßbezirk nicht festzustellen.

In der folgenden Tabelle ist die Literatur über Monoaminoxidasehemmstoffe in der Therapie peripherer Durchblutungsstörungen zusammengestellt, soweit sie uns vorgelegen hat.

Monoaminoxidasehemmerstoffe in der Therapie der obliterierenden Angiopathie. Literaturübersicht

Autor	Präparat	Fälle	Untersuchungsmethoden und Beurteilung
COSSIO (1957)	Iproniazid	4	Oscillographie, Hauttemperaturmessung Schmerzlinderung, sonst unverändert
COSSIO (1958)	Iproniazid	12	Oscillographie, Hauttemperaturmessung Schmerzlinderung, sonst unverändert
GOMES MARQUEZ (1959)	Niamid	1	Gehstreckenbestimmung Schmerzlinderung, sonst unverändert
DELBUE und ALVARINAS (1959)	Niamid	15	Keine Untersuchungsmethode 12 Fälle gebessert
SAMUELS und SCHAFTEL (1960)	Iproniazid und Nardil	16	Plethysmographie - keine Änderung, Gehstreckenbestimmung - 3 Fälle gebessert, insgesamt 11 Fälle schmerz- erleichtert
KNICK (1961)	Niamid	17	Keine Untersuchungsmethode "... nur subjektive therapeutische Erfolge"
HUPKA und THALER (1962)	Niamid	20	HENSELSche Wärmeleitsonde - Besse- rung der Haut- und Muskeldurchblu- tung Gehstreckenbestimmung - 15 Pat. ge- bessert
SANABRIA et al. (1962)	Catron	4	Keine Untersuchungsmethode 3 Fälle gebessert
FABRE et al. (1962)	Niamid	48	Gehstreckenbestimmung 22 - sehr gut, 14 - mässig gebes- sert

I. VENENSTAUUNGSPLETHYSMOGRAPHIE

Die Messung der Volumenzunahme eines Gliedabschnittes unter Blockierung des venösen Abstromes geht zurück auf Arbeiten von BRODY und RUSSEL (1905), HEWLETT und VAN ZWALUWENBURG (1909), GRANT und PEARSON (1938) und ABRAMSON (1939). In letzter Zeit haben besonders BARCROFT und Mitarbeiter diese Untersuchungsmethode wieder aufgegriffen.

HESS hat 1954 eine Modifikation der BARCROFTschen Methode angegeben, die bei annähernd gleicher Genauigkeit weniger Zeit in Anspruch nimmt und daher für Messungen in der Klinik geeigneter erscheint. BARCROFT konnte zeigen, dass das Venenbett in der Lage ist, ohne Druckanstieg eine grössere Blutmenge aufzunehmen. Bei gestautem venösem Abstrom entspricht somit die Volumenzunahme über eine kurze Zeit dem arteriellen Einstrom in die Extremität. Diese Untersuchungsmethode erfasst in erster Linie die Muskeldurchblutung, die z.B. durch Plantarflexionen im Sinne einer Arbeitshyperämie gesteigert werden kann.

Der Plethysmograph in der von HESS angegebenen Form besteht aus einem Plexiglasrohr, das in der Mitte konisch erweitert ist. Darin befindet sich eine röhrenförmig geklebte Gummimanschette von der doppelten Länge des Plexiglaskörpers.

Die Manschette ist an beiden Enden umgeschlagen und mit angepassten Plexiglasringen wasserdicht mit dem Rohr verbunden. Durch eine Bohrung kann der Raum zwischen Manschette und Plexiglaskörper von unten mit Wasser aus einem heizbaren Behälter gefüllt werden. Gegenüber der Bohrung ist ein graduiertes Steigrohr aufgesetzt, das über einen Schwimmer mit einem Kymographen verbunden ist.

Der Patient wird auf einem Untersuchungsbett in flache Rückenlage gebracht und die zu messende Extremität in die Lichtung des Plethysmographen eingeführt. Dabei kommt die Wade innerhalb des Plexiglaskörpers zu liegen.

Zu beiden Seiten des Rohres, also im Bereich der Knöchel und dicht oberhalb der Kniegelenke, werden Spezial-Luftdruckmanschetten angebracht, die aus einer Sauerstoffflasche rasch aufgeblasen werden können.

Aus dem Behälter lässt man Wasser von 32 Grad Celsius in den Raum zwischen Plexiglaskörper und röhrenförmiger Gummimanschette einströmen. Bei dieser Wassertemperatur werden nach den Untersuchungen von ABRAMSON Hautreizungen vermieden. Das Wasser presst die Gummimanschette fest an das Glied,

so dass praktisch kein Totraum entsteht. Gegen das Vorquellen nach aussen schützen Plexiglasblenden. Aus dem bekannten Volumen des Plethysmographen und der Menge des eingeströmten Wassers kann man leicht das Volumen der zu messenden Wade berechnen.

Zur Messung wird nun die distale Luftdruckmanschette übersystolisch aufgeblasen (200 mm Hg), und damit der untere Gliedabschnitt von der Durchblutung ausgeschlossen. Dann bringt man über ein entsprechendes Ventil die proximale Manschette auf einen Druck von 60 mm Hg. Dadurch ist der venöse Blutabstrom verhindert, und der Volumenzuwachs, dargestellt durch den Anstieg der kymographisch registrierten Kurve, wird vom arteriellen Einstrom hervorgerufen. Die Eichung des Systems erfolgt bei messbereiter Extremität durch Injektion von 10 ml Wasser in den zuführenden Gummischlauch. Der daraus resultierende Anstieg der Kurve bildet die Berechnungsgrundlage für die eigentlichen Messungen.

Zur Erzielung einer möglichst konstanten Arbeitshyperämie liessen wir Plantarflexionen gegen definierten Widerstand durchführen. Wir benutzten dazu folgenden einfachen Ergometer:

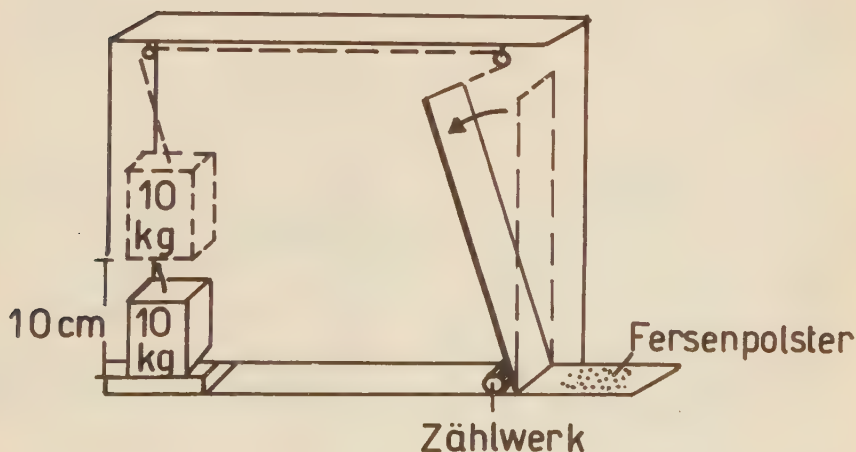


ABBILDUNG 1
Ergometer

Über ein System von zwei Rollen wird ein Gewicht von 10 kg 10 cm gehoben, wenn der Fuss den einarmigen Hebel bis zum Anschlag durchdrückt. Die dabei geleistete Arbeit - ohne Berücksichtigung der Reibung und der physikalischen Unterschiede zwischen kp und kg- entspricht:

$$10 \text{ kp} \times 0,1 \text{ m} = 1 \text{ kpm} = 9,81 \text{ Joule}$$

Bei 30 Plantarflexionen, wie sie von den Patienten in 30 sec durchgeführt wurden, bedeutet das eine Leistung von 9,81 Joule/sec, das sind ungefähr 10 Watt. Über einen Zeitraum von 30 sec beträgt die Gesamtleistung demnach 300 Watt.

Technik und Rhythmus der Arbeit wurden vorher mit den Patienten geübt. Die Sekunden wurden vom Untersucher laut angesagt.

Nach 30 sec wurde die Arbeit abgebrochen und 15 sec später die erste Messung registriert. Danach folgten zwei Messungen in der Minute bis zum völligen Abklingen der Arbeitshyperämie.

Zur Auswertung legt man an die gewonnenen Kurven die Tangente an, zieht zur Zeitmarkierung die Parallele, trägt darauf die Strecke ab, die der Zeit von 6 sec entspricht und errichtet im Endpunkt das Lot. Die Seite a des dadurch entstandenen rechtwinkligen Dreiecks (s. die Abbildung) stellt die Volumenzunahme in 6 sec dar.

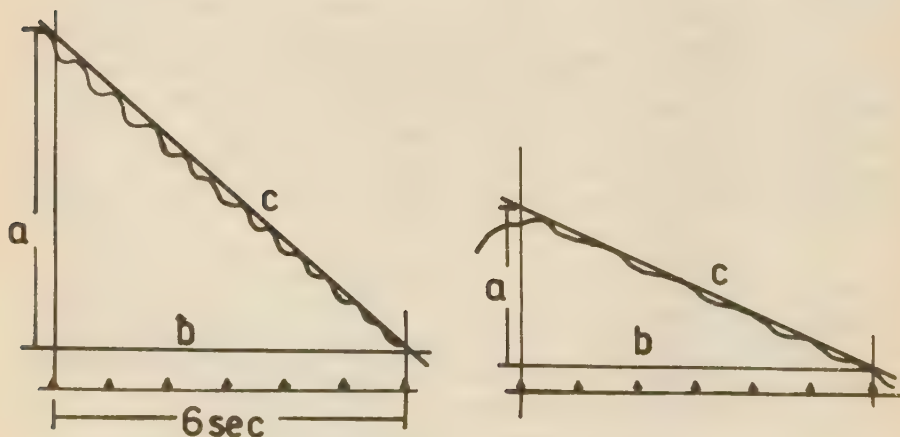


ABBILDUNG 2

Berechnung der Volumenzunahme in 6 sec.

Aus der Abbildung ist ferner das unterschiedliche Verhalten im Kurvenanstieg bei Gefäßgesunden und bei Patienten mit obliterierender Angiopathie zu erse-

hen: links - der typische treppenförmige Anstieg bei gut erhaltener Durchblutung

rechts - der flachwellige Verlauf bei obliterierender Angiopathie.

Die Berechnung des Blutstromvolumens in ml -bezogen auf 100 ml Gewebe in der Minute- erhält man nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Volumenzunahme in 6 sec in ml} \times 100 \times 10}{\text{Volumen der Wade in ml}}$$

Dabei ermittelt man den Volumenzuwachs in ml mit Hilfe der Eichkonstanten:

10 ml entsprechen z.B. 17,5 mm Anstieg

x ml entsprechen z.B. 20,0 mm Anstieg

x = 11,4 ml.

Mit dem Rechenschieber lassen sich alle Rechenoperationen in einem Arbeitsgang durchführen.

Das Ruheblutstromvolumen und die alle 30 sec erhobenen Einzelmessungen werden dann in ein Koordinatensystem eingetragen, wobei die Abszisse der Zeitmarkierung dient. Auf der Ordinate wird das Blutstromvolumen der Wade in ml/100 ml Gewebe/min abgetragen. Die aus der Verbindung aller Einzelpunkte sich ergebende Kurve ist das Plethysmogramm. Zur Beurteilung der Durchblutungsverhältnisse vor und nach der Medikation griffen wir drei Grössen heraus:

1. das Ruheblutstromvolumen,
2. die grösste reaktive Hyperämie und
3. den Flächenwert.

Das Ruheblutstromvolumen erlaubt -wie der Name sagt- Rückschlüsse auf die Durchblutung der Wade in Ruhe. Wir bestimmten es, nachdem der Patient mit messbereiter Extremität in entspannter Rückenlage mindestens 15 Minuten verbracht hatte. Die Raumtemperatur war dabei im Rahmen des Möglichen konstant und so hoch, dass die Untersuchten auch unbedeckt nicht froren.

Zur Erzielung einer reaktiven Hyperämie liessen wir mit dem beschriebenen Ergometer Plantarflexionen gegen definierten Widerstand durchführen. Mit Rücksicht auf die z.T. erheblich eingeschränkte Leistungsfähigkeit unserer Patienten wählten wir eine mittlere Belastung: 10 Watt/sec über einen Zeitraum von 30 sec. Die unter diesen Bedingungen gemessene grösste reaktive Hyperämie verglichen wir vor und nach der Medikation. Einer Anregung von HESS folgend bestimmten wir planimetrisch den Flächenwert der Plethysmogramme. Mit ihm kann Grösse und Dauer der Arbeitshyperämie zahlenmässig

erfasst werden, er erlaubt damit indirekt Rückschlüsse auf die Tilgung der eingegangenen Sauerstoffschuld in der Erholungsphase. Bei ausreichender Durchblutung kehrt die Hyperämiekurve fast immer binnen zwei Minuten zum Niveau des Ruheblutstromvolumens zurück. Die planimetrische Ausmessung eines solchen Plethysmogrammes erbringt einen geringen Flächenwert.

Die durchblutungsgestörte Extremität geht jedoch während der Belastung eine erhebliche Sauerstoffschuld ein, zu deren Tilgung in der Erholungsphase eine länger anhaltende Hyperämie erforderlich ist. Daraus resultiert ein hoher Flächenwert.

Experimentell konnte gezeigt werden, dass Grösse und Dauer der Arbeitshyperämie direkt proportional der geleisteten Arbeit sind (HESS 4).

In unserer Versuchsanordnung ist die Belastung vor und nach der Medikation gleich. Eine Änderung des Flächenwertes nach der Behandlung müsste dann Ausdruck einer geänderten Ökonomie des Muskels sein, wie z.B. im Falle des Niamid als "Sauerstoffsparender-Effekt" diskutiert wird.

II. GEHZEITBESTIMMUNG

Bei einem Teil unserer Patienten nahmen wir zusätzlich eine Bestimmung der Gehzeit vor.

Dabei lief der Untersucher mit dem Probanden in konstanter Schrittzahl - 120 Schritte in der Minute - auf einem langen Klinikgang. Die Zeit bis zum Auftreten ziehender Schmerzen in der Wade wurde mit der Stoppuhr gemessen.

Von jedem Patienten wurden an jedem Untersuchungstag drei Messungen erhoben, wobei jeweils 5-7 Minuten Erholungspause dazwischen lagen.

UNSERE BEFUNDE

Vorliegende Untersuchungen wurden von Februar 1963 bis Juli 1963 in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München durchgeführt.

Unsere 20 Patienten kamen aus der dortigen Ambulanz für Gefässerkrankungen. Es handelte sich ausschliesslich um Männer im Alter von 52 bis 74 Jahren, die

alle Formen und Schweregrade obliterierender Angiopathien boten (s. Tabelle; Patientengut).

Die Diagnose war in den meisten Fällen angiographisch und oscillographisch gesichert.

Eine schon länger bestehende Antikoagulantientherapie mit Marcumar wurde bei 14 Patienten beibehalten. Darüberhinaus verabreichten wir keine zusätzlichen Medikamente.

Die venenstauungsplethysmographischen Untersuchungen nahmen wir jeweils an der stärker betroffenen Extremität vor.

An einer Gruppe von Patienten -Nr. 1 bis 14 der Aufstellung- wurde die Wirkung von 250 mg Niamid im akuten Versuch beobachtet. Weitere 4 Patienten erhielten das Medikament in Tablettenform über 8 Tage, ihnen wurden zwei Probanden mit Placebomedikation gegenübergestellt.

Patientengut

Nr.	Name	Alter	Untersuchungsmethode und Diagnose
1	J.G.	65 J.	Oscillogramm, Femoralis-Angiogramm: Verschluss der A.femoralis superfic. beiderseits
2	J.H.	74 J.	Oscillogramm: Arterielle Strombahnhindernisse in beiden Beinen
3	R.M.	60 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Multiple Stenosen der terminalen Bauchaorta, Verschluss der linken A.iliaca ext. und beider Aa.femorales
4	M.G.	58 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Kurzstreckige Obliteration der rechten A.femoralis superfic., Sklerosierung und Dilatation der grossen Baucharterien
5	G.P.	70 J.	Oscillogramm, Femoralis-Angiogramm: Stenosierende Angiopathie aller grösseren Beinarterien rechts
6	G.H.	58 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Verschluss der A.iliaca comm. und der A.iliaca ext. links. Stenose der A.iliaca comm. rechts
7	J.L.	59 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Schwerste obliterierende Angiopathie beider Beine, Pat. inzwischen verstorben
8	O.G.	68 J.	Oscillogramm: Ausgedehnte Stenosen im Bereich der rechten unteren Extremität

Nr.	Name	Alter	Untersuchungsmethode und Diagnose
9	E.E.	73 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Hochgradige Stenosen der Beckenarterien links, Verschluss beider Aa.femorales
10	L.L.	63 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Stenosen der A.poplitea und der A.iliaca int. rechts, Verschluss der A.tibialis post. und der A.iliaca comm. links
11	F.J.	58 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Hochgradige Stenosierung der A.femoralis superfic. rechts
12	G.A.	59 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Zustand nach Femoralis-Poplitea-Bypass, mässige Restenosierungen bds.
13	A.S.	64 J.	Oscillogramm, Femoralis-Angiogramm: Verschluss der A.femoralis superfic. und aller Unterschenkelarterien
14	J.L.	59 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Hochgradige Stenosierung im Bereich der Aortengabel, kurzstreckiger Verschluss der A.femoralis superfic. rechts
15	E.V.	66 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Verschluss der A.iliaca comm. und der A.femoralis superfic. links
16	O.R.	65 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Auffallend symmetrische Stenosen der Aa.iliacae int., der Aa.femorales superfic. und der Aa.popliteae
17	R.K.	52 J.	Oscillogramm, Femoralis-Angiogramm: Ausgedehnte Wandveränderungen im gesamten Verlauf der A.femoralis und Verschluss der A.tibialis post.
18	M.G.	53 J.	Oscillogramm, Aortogramm: Zustand nach Bypass von der Aortengabel zur A.femoralis, Reobliteration. Verschluss beider Aa.femorales und beider Aa.tibiales
19	M.B.	61 J.	Oscillogramm: Obliterierende Angiopathie beider Aa.femorales, links Beginn vermutlich im Becken
20	J.K.	66 J.	Femoralis-Angiogramm: Obliteration der A.femoralis superfic. rechts

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind im folgenden tabellarisch zusammengestellt.

Zum besseren Verständnis möchten wir zwei typische Fälle mit den dazugehörigen Plethysmogrammen herausgreifen und gesondert erläutern.

Das Plethysmogramm auf der Seite 22 stammt von dem Patienten G.A., bei dem eine Bypass-Operation von der A. femoralis zur A. poplitea durchgeführt worden ist. Er suchte nunmehr wiederum die Ambulanz für Gefässerkrankungen auf, da er erneut eine Einschränkung der Gehstrecke beobachtet habe.

Der Abbildung ist zu entnehmen, dass das Ruheblutstromvolumen mit 2,89 ml/100 ml Gewebe/min im Bereich der Norm liegt. Die reaktive Hyperämie ist mit 13,11 und 13,58 ml/100 ml Gewebe/min mässig eingeschränkt, die Hyperämiekurve erreicht jedoch binnen zwei Minuten wieder das Niveau des Ruheblutstromvolumens in den Vorkontrollen. Diesem Verhalten entsprechen die relativ geringen Flächenwerte von 4,10 cm² bzw. 5,47 cm².

Nach der Behandlung mit 250 mg Niamid i. v. ist eine geringfügige Verminderung der grössten reaktiven Hyperämie zu sehen, sie liegt durchschnittlich 8,1 % unter der der Vorkontrollen.

Auch das Ruheblutstromvolumen hat mit 2,44 gegenüber 2,89 ml/100 ml Gewebe/min eine leichte Einschränkung erfahren.

Die Flächenwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten nach der Medikation belaufen sich auf 4,90 cm², 8,00 cm² und 4,85 cm². Mit Ausnahme der 15-min-Messung, die etwas zu hoch ausfiel, blieben sie also im Bereich der Vorkontrollen.

Ein wesentlicher Einfluss der Medikation muss daher im Falle G.A. verneint werden.

Das Plethysmogramm des Patienten R.M. auf der Seite 23 bietet dagegen ein anderes Bild. Bei Herrn R.M. sind multiple Stenosen der terminalen Bauch-aorta mit Verschluss der linken A. iliaca ext. und beider Aa. femorales aortographisch nachgewiesen. Trotz dieser schweren Veränderungen ist das Ruheblutstromvolumen mit 3,26 ml/100 ml Gewebe/min gut erhalten. Die grösste reaktive Hyperämie beträgt 9,84 bzw. 11,90 ml/100 ml Gewebe/min in den Vorkontrollen. Der entscheidende Unterschied zum vorher besprochenen Fall liegt jedoch bei den Flächenwerten, die wegen der lang anhaltenden Hyperämie in der Erholungsphase hier Werte von 24,40 cm² und 22,82 cm² erreichen.

Nach der Medikation mit 250 mg Niamid i. v. sind Ruheblutstromvolumen und grösste reaktive Hyperämie nur unwesentlich verändert.

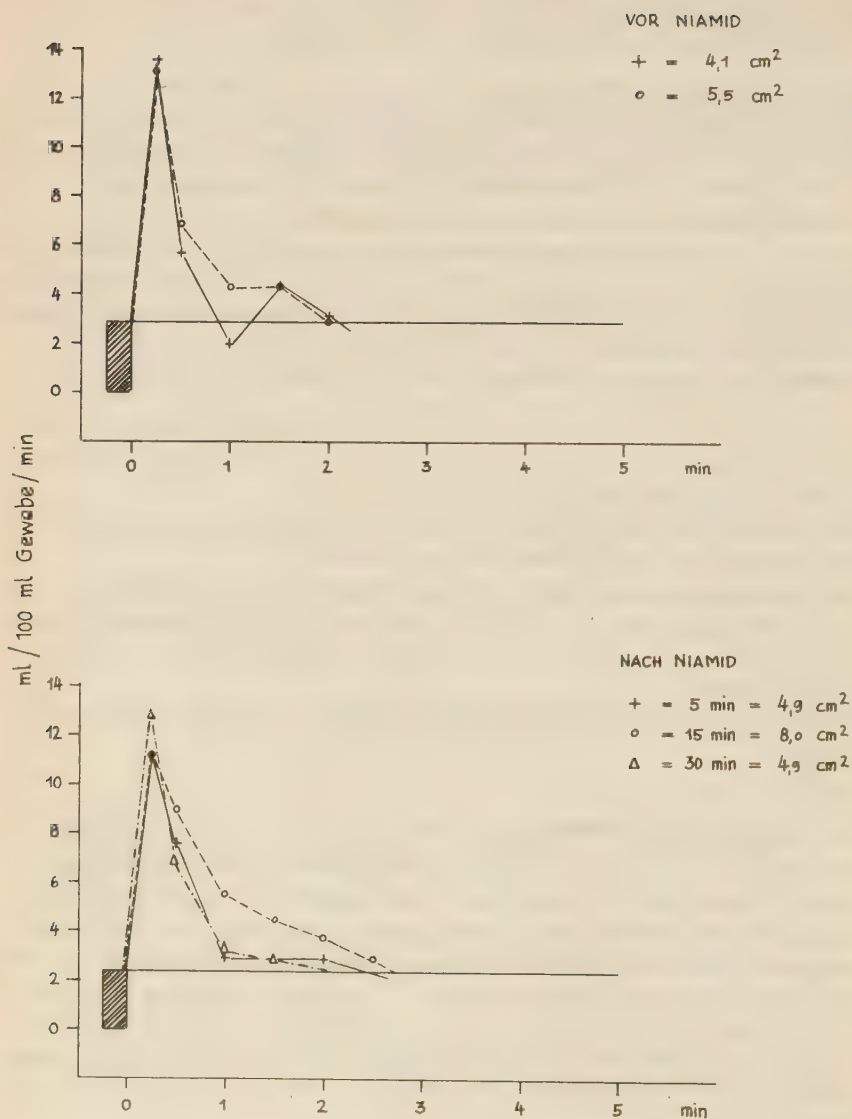


ABBILDUNG 3
 Plethysmogramm des Patienten G. A.

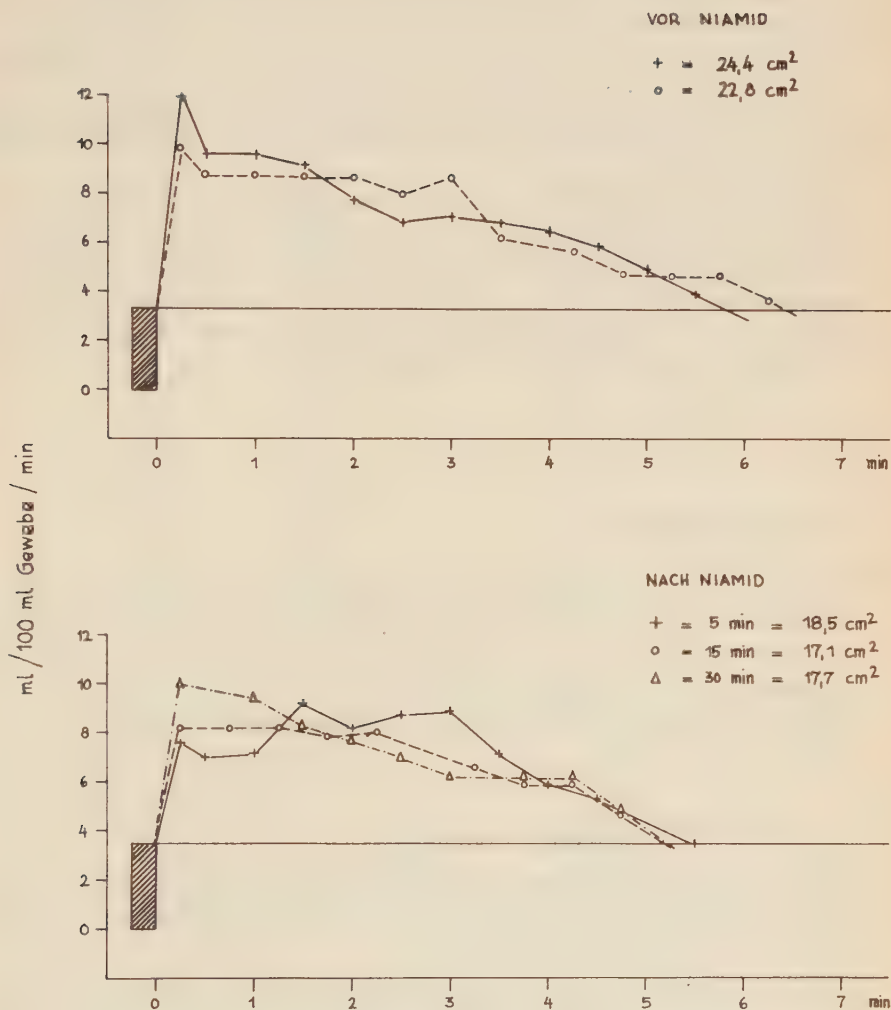


ABBILDUNG 4
 Plethysmogramm des Patienten R.M.

Die Hyperämiekurven erreichen jedoch früher das Niveau des Ruheblutstromvolumens, was in verminderten Flächenwerten seinen Ausdruck findet: $18,50 \text{ cm}^2$, $17,08 \text{ cm}^2$ und $17,74 \text{ cm}^2$. Die durchschnittliche Reduzierung der Flächenwerte beträgt $18,5 \%$. Wir haben dieses Verhalten als Verbesserung der Ökonomie des Muskels angesehen.

Derartige Plethysmogramme liegen von allen unseren Patienten vor. Der besseren Übersichtlichkeit wegen wollen wir uns jedoch damit begnügen, das Ruheblutstromvolumen, die grösste reaktive Hyperämie und den Flächenwert zahlenmässig anzugeben.

Der Mittelwert der Vorkontrollen mit der dazugehörigen Standardabweichung bildet die Grundlage der Beurteilung. Die nach der Medikation eingetretenen Abweichungen werden prozentual aufgeführt, wobei die jeweilige Standardabweichung bereits berücksichtigt ist. Das Symbol "0" in den Tabellen gibt an, dass der Wert nach der Medikation die Grenzen von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Vorkontrollen nicht verlassen hat.

1. AKUTER VERSUCH

Im akuten Versuch beobachteten wir die Auswirkung einer einmaligen Gabe von 250 mg Niamid i. v. hinsichtlich des Ruheblutstromvolumens, der grössten reaktiven Hyperämie und des Flächenwertes an 14 Patienten mit Hilfe der Venenstauungsplethysmographie in der von HESS modifizierten Form. Unsere Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

a. Ruheblutstromvolumen

In den Vorkontrollen bewegten sich die Ruheblutstromvolumina zwischen 1,37 und $7,17 \text{ ml}/100 \text{ ml Gewebe}/\text{min}$. Der Mittelwert aller Patienten belief sich auf $2,72 \text{ ml}/100 \text{ ml Gewebe}/\text{min}$.

Nach der Injektion von 250 mg Niamid i. v. fanden wir Werte von 1,35 bis $4,27 \text{ ml}/100 \text{ ml Gewebe}/\text{min}$. Der Mittelwert aller Patienten betrug nunmehr $2,44 \text{ ml}/100 \text{ ml Gewebe}/\text{min}$.

In insgesamt sieben Fällen trat eine geringfügige Besserung des Ruheblutstromvolumens auf, ebensoviele Fälle zeigten den gegenteiligen Einfluss. Dies kommt in den annähernd gleichlautenden Mittelwerten aller Patienten gut zum Ausdruck.

Ein sicherer Effekt der Niamid-Behandlung auf die Durchblutung des Muskels in Ruhe konnte nicht gesehen werden.

TABELLE 1

Das Ruheblutstromvolumen vor und nach 250 mg Niamid i. v. (in ml/100 ml Gewebe/min)

Name	Vorkontrollen	Nach 250 mg Niamid i. v.
J.G.	1,62	1,90
J.H.	1,37	1,33
R.M.	3,26	3,50
M.G.	2,47	3,15
G.P.	1,63	1,67
G.H.	1,43	1,65
J.L.	2,27	1,99
O.G.	3,72	2,26
E.E.	7,17	4,27
L.L.	2,81	2,14
F.J.	2,58	2,86
G.A.	2,89	2,44
A.S.	3,07	3,49
J.L.	1,83	1,60

b. Grösste reaktive Hyperämie

Zur Erzielung einer reaktiven Hyperämie liessen wir Plantarflexionen gegen definierten Widerstand durchführen. Die Belastung betrug 10 Watt/sec über einen Zeitraum von 30 sec.

Die unter diesen Bedingungen erreichte grösste reaktive Hyperämie belief sich in den Vorkontrollen auf Werte zwischen 3,77 und 20,65 ml/100 ml Gewebe/min. Die Ergebnisse der Voruntersuchungen und der Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung sind auf der linken Seite der folgenden Tabellen aufgeführt.

Die zu den verschiedenen Zeitpunkten nach der Niamid-Behandlung erhobenen Messwerte sind der rechten Seite der folgenden Tabelle zu entnehmen. Anfänglich wurde nur über einen Zeitraum von 30 min beobachtet, später änderten wir die Versuchsanordnung dahin, dass wir bestrebt waren, von jedem Probanden Messwerte bis zu einer Stunde post injectionem zu erhalten.

In einigen Fällen mussten die Untersuchungen jedoch vorzeitig abgebrochen werden, da die Patienten nicht mehr ruhig liegen konnten.

TABELLE 2

Die grösste reaktive Hyperämie vor und nach 250 mg Niamid i. v. (in ml/100 ml Gewebe/min)

Name	Vorkontrollen	Mittelwert ± Sigma	Untersuchungen nach Niamid i. v.				
			5 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.
J.G.	4,15	3,38	3,77 ± 0,43	5,97	6,49	8,30	-
J.H.	8,91	8,68	8,79 ± 0,33	11,65	7,32	8,68	-
R.M.	11,90	9,84	10,87 ± 1,45	9,15	8,24	10,50	-
M.G.	12,10	-	12,10 ± -	10,04	9,94	9,08	10,04
G.P.	10,02	9,40	9,71 ± 0,44	7,76	9,40	6,92	-
G.H.	10,72	10,10	10,41 ± 0,40	8,74	9,07	8,74	6,72
J.L.	9,20	8,70	8,95 ± 0,35	13,90	9,45	12,43	9,45
O.G.	15,21	14,25	14,73 ± 0,81	16,57	-	12,25	14,02
E.E.	19,40	21,85	20,65 ± 1,08	17,88	18,12	18,60	23,80
L.L.	15,05	14,30	14,67 ± 0,74	11,08	16,85	15,50	19,70
F.J.	17,38	14,40	15,89 ± 2,15	12,43	8,70	14,15	14,65
G.A.	13,58	13,11	13,34 ± 0,60	11,20	11,20	12,61	16,90
A.S.	10,15	8,70	9,42 ± 1,15	8,05	8,05	6,35	7,19
J.L.	8,65	7,10	7,87 ± 1,20	6,48	9,26	6,49	6,49

Die unter der Niamid-Behandlung eingetretenen Veränderungen der grössten reaktiven Hyperämie berechnet wir als prozentuale Abweichung vom Mittelwert der Vorkontrollen (s. Tabelle 3).

TABELLE 3

Die nach definierter Belastung aufgetretene grösste reaktive Hyperämie unter Niamid-Behandlung. Prozentuale Abweichung der erhobenen Befunde vom Mittelwert der Vorkontrollen, korrigiert um die jeweilige Standardabweichung.

Name	5 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	post inj.
J.G.	+ 46,5	+ 60,5	+ 108,5	-	-	
J.H.	+ 28,7	- 12,8	0	-	-	
R.M.	- 2,6	- 11,1	0	-	-	
M.G.	- 14,0	- 18,0	- 25,0	- 14,0	-	
G.P.	- 15,4	0	- 25,0	-	-	
G.H.	- 12,0	- 8,8	- 12,0	- 30,6	- 2,6	
J.L.	+ 51,1	+ 1,6	+ 35,1	+ 1,6	+ 21,0	
O.G.	+ 5,7	-	- 11,4	0	+ 50,0	
E.E.	- 8,4	- 7,3	- 5,0	+ 9,8	0	
L.L.	- 21,5	+ 9,8	+ 0,3	+ 29,0	-	
F.J.	- 8,2	- 31,7	0	0	- 10,0	
G.A.	- 11,7	- 11,7	- 1,3	+ 22,0	+ 23,9	
A.S.	- 3,4	- 3,4	- 20,4	- 11,6	- 29,4	
J.L.	- 2,6	+ 2,3	- 2,4	- 2,4	- 24,2	
a)	+ 2,3	- 2,4	+ 2,2	+ 0,4	+ 3,6	

a) = Längsschnittbetrachtung, mittlere Abweichung je Einzelmessung

0 = innerhalb der Grenzen von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Die Bestimmung der prozentualen Abweichung vom Mittelwert der Vorkontrollen erlaubt eine für alle Patienten vergleichbare Aussage über die Wirksamkeit der Niamid-Behandlung. Bei der Längsschnittbetrachtung müsste zu erkennen sein, ob das Präparat bei unseren 14 Patienten einen eindeutigen Einfluss auf die Höhe der grössten reaktiven Hyperämie ausübt und nach welcher Einwirkungsdauer dieser Effekt am deutlichsten ist.

Die in der letzten Zeile der Tabelle 3 aufgeführte mittlere Abweichung je Einzelmessung macht deutlich, dass eine bemerkenswerte Änderung der grössten reaktiven Hyperämie nicht stattgefunden hat. Lediglich 60 min post injektionem ist ein geringfügiges Überwiegen positiver Resultate zu verzeichnen, das sich jedoch mit + 3,6 % je Einzelmessung in bescheidenen Grenzen hält.

Aus der folgenden graphischen Darstellung ist die Verteilung der einzelnen Messwerte zu ersehen. Daraus geht hervor, dass die Mehrzahl der Einzelergebnisse um den Mittelwert der Vorkontrollen streuen oder eine Verringerung der grössten reaktiven Hyperämie aufweisen. Demgegenüber sind einzelne, z.T.

recht erhebliche Steigerungen zu verzeichnen, die wir in einer gesonderten Betrachtung analysieren wollen.

Eine beständige und mit der Einwirkungsdauer des Medikamentes zunehmende Verbesserung der grössten reaktiven Hyperämie haben die Patienten J.G. und G.A. erfahren.

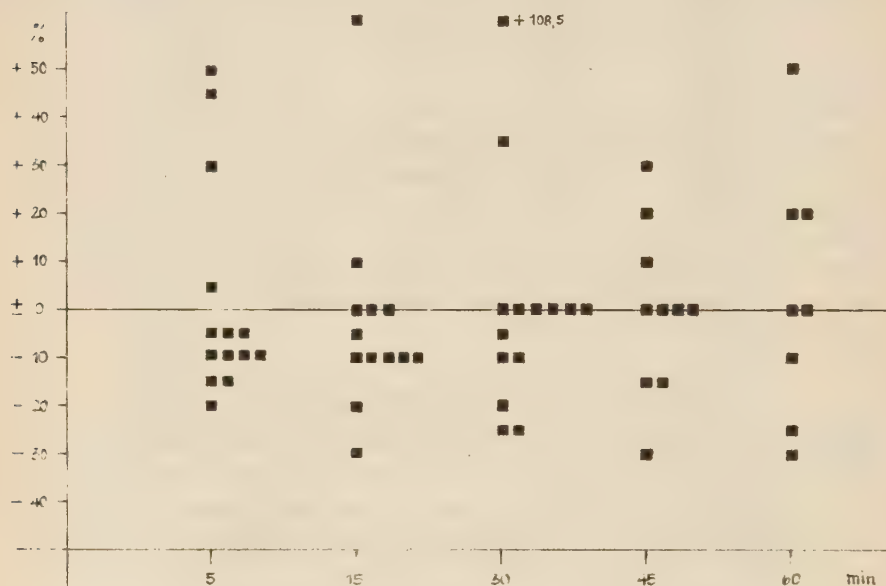


ABBILDUNG 5

Verteilung der Einzelergebnisse bei der Untersuchung der grössten reaktiven Hyperämie. Dargestellt als prozentuale Abweichung vom Mittelwert der Vorkontrollen.

Dabei war der Effekt bei ersterem bereits 5 min nach der Injektion sichtbar, während er bei dem Patienten G.A. erst 45 min. danach auftrat. Ebenfalls überwiegend positive Resultate wurden bei dem Patienten J.L. erhoben; hier war jedoch mit zunehmender Einwirkungsdauer ein Nachlassen der gesteigerten Hyperämie festzustellen. Ein flüchtiger positiver Effekt konnte bei dem Patienten J.H. bemerkt werden, der jedoch schon 15 min nach der Medikation vergangen war. Der Patient O.G. erreichte nach wechelsinnigem Verlauf der grössten reaktiven Hyperämie eine deutliche Steigerung 60 min post injectionem, ebenso der Patient L.L. nach 45 min.

Die übrigen acht Probanden zeigten unbedeutende Schwankungen um den Mittelwert der Vorkontrollen oder eine Einschränkung ihrer grössten reaktiven Hyperämie.

c) Flächenwert

Der von der Hyperämiekurve umschriebene Flächenwert diente uns als Mass für die Tilgung der Sauerstoffschuld in der Erholungsphase nach Muskellarbeit (HESS 4). Mit Hilfe dieser Untersuchung soll festgestellt werden, ob Niamid im Sinne eines "Sauerstoff-sparenden Effektes" in die Ökonomie des Muskels einzugreifen vermag.

Unsere Ergebnisse vor und nach der Behandlung mit 250 mg Niamid i.v. sind in der folgenden Tabelle (Seite 30) aufgeführt.

Die Flächenwerte der Voruntersuchungen betrugen zwischen $4,78 \text{ cm}^2$ und $23,16 \text{ cm}^2$. Die nach der Behandlung mit 250 mg Niamid i.v. erhobenen Befunde sind auf der rechten Seite der Tabelle 4 aufgeführt. Die z.T. sehr hohen Standardabweichungen sind methodisch bedingt; schon eine geringfügige Änderung im Kurvenverlauf ergibt durch die planimetrische Auswertung zahlenmässig recht deutliche Unterschiede. Daher muss auch ein verwertbares Resultat deutlich ausserhalb der Grenzen von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung liegen.

Wie im Abschnitt über die Untersuchungsmethoden ausführlicher dargelegt wurde, ist ein reduzierter Flächenwert Ausdruck einer rascheren Tilgung der Sauerstoffschuld. Also sind die in der folgenden Tabelle 5 zusammengestellten prozentualen Abweichungen vom Mittelwert der Vorkontrollen dann positiv im Sinne eines Therapieerfolges, wenn sie ein negatives Vorzeichen tragen.

Bei der oberflächlichen Betrachtung der Tabelle 5 fällt zunächst auf, dass die Verwendung des Symbols "-0-" wesentlich häufiger erforderlich war als bei den bisherigen Untersuchungen. Über ein Drittel aller Einzelmessungen blieben im Bereich der Voruntersuchungen.

Von den verwertbaren Ergebnissen überwiegen die reduzierten Flächenwerte kurz nach der Injektion, während bereits nach 30 Minuten der gegenteilige Effekt sichtbar wird.

In der letzten Zeile der Tabelle 5 sind wiederum die mittleren Abweichungen eingetragen, die wir zur Längsschnittbetrachtung berechnet haben. Herausragend ist hierbei der 45-min Wert mit $+22,5 \%$ pro Einzelmessung, was einer erheblichen Verschlechterung der Ökonomie des Muskels entspricht. Die übrigen Befunde der Längsschnittbetrachtung schwanken zwischen $-3,5 \%$ und $+5,7 \%$.

TABELLE 4

Die Flächenwerte der venenstauungsplethysmographisch gewonnenen Kurven vor und nach 250 mg Niamid i. v. (in cm^2)

Name	Vorkontrollen	Mittelwert		Untersuchungen nach Niamid i. v.					
		$\pm$ Sigma		5 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	
J.G.	4,47	6,00	5,23 $\pm$ 1,11	6,38	9,94	10,56	-	-	-
J.H.	18,40	21,00	19,70 $\pm$ 1,85	14,84	13,70	16,67	-	-	-
R.M.	24,40	22,82	23,16 $\pm$ 1,12	18,50	17,08	17,74	-	-	-
M.G.	6,39	5,55	5,97 $\pm$ 0,59	3,97	4,46	9,23	4,55	-	-
G.P.	9,80	6,18	7,99 $\pm$ 2,54	6,82	5,63	5,80	-	-	-
G.H.	9,96	7,28	8,62 $\pm$ 1,90	8,00	8,80	7,73	6,12	7,12	7,12
J.L.	7,46	4,30	5,88 $\pm$ 2,24	8,48	4,91	7,40	4,93	5,95	5,95
O.G.	10,70	16,31	13,50 $\pm$ 3,95	21,50	-	10,64	23,90	28,80	28,80
E.E.	9,93	12,71	11,32 $\pm$ 1,96	13,85	11,72	8,85	23,00	11,14	11,14
L.L.	14,85	14,93	14,89 $\pm$ 0,43	10,84	10,44	14,94	22,40	-	-
F.J.	8,66	6,62	7,64 $\pm$ 1,47	7,15	3,00	7,27	11,54	6,10	6,10
G.A.	4,10	5,47	4,78 $\pm$ 1,00	4,90	8,00	4,85	9,50	8,38	8,38
A.S.	4,37	8,16	6,26 $\pm$ 2,69	6,41	2,59	3,68	3,47	1,32	1,32
J.L.	6,78	7,37	7,07 $\pm$ 0,50	5,86	7,29	3,72	3,57	3,08	3,08

TABELLE 5

Die Flächenwerte der venenstauungsplethysmographisch gewonnenen Kurven unter Niamid-Behandlung. Prozentuale Abweichung der erhobenen Befunde vom Mittelwert der Vorkontrollen, korrigiert um die jeweilige Standardabweichung.

Name	5 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min. post inj.
J.G.	+ 0,3	+ 68,8	+ 80,6	-	-
J.H.	- 15,2	- 21,1	- 5,8	-	-
R.M.	- 15,2	- 21,5	- 18,8	-	-
M.G.	- 23,3	- 15,4	+ 44,6	- 14,0	-
G.P.	0	0	0	-	-
G.H.	0	0	0	- 7,0	0
J.L.	+ 5,9	0	0	0	0
O.G.	+ 29,9	-	0	+ 47,7	+ 84,2
E.E.	+ 5,0	0	- 4,5	+ 85,7	0
L.L.	- 24,4	- 27,0	0	+ 47,3	-
F.J.	0	- 41,0	0	+ 31,8	- 0,6
G.A.	0	+ 46,3	0	+ 77,6	+ 54,1
A.S.	0	- 15,7	0	- 1,7	- 36,0
J.L.	- 11,5	0	- 40,3	- 42,5	- 50,3
a)	- 3,5	- 2,0	+ 4,0	+ 22,5	+ 5,7

a) = Längsschnittbetrachtung, mittlere Abweichung je Einzelmessung

0 = innerhalb der Grenzen von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Die Verteilung der einzelnen Messwerte ist der umseitigen graphischen Darstellung zu entnehmen. Die Mehrzahl aller Einzelmessungen streut nur geringfügig um den Mittelwert der Vorkontrollen, zeigt also hinsichtlich der Ökonomie des Muskels keine Beeinflussung durch die Niamid-Behandlung.

Unternimmt man eine Analyse nach Fällen, kommt man zu folgendem Ergebnis:

- eine über die Dauer der Untersuchung anhaltende Reduzierung der Flächenwerte in drei Fällen (R.M., A.S., J.L.);
- flüchtige, nur über 30 Minuten anhaltende Reduzierung der Flächenwerte in vier Fällen (J.H., M.G., L.L., F.J.);
- deutliche, meist mit der Dauer der Untersuchung ansteigende Erhöhung der Flächenwerte in drei Fällen (J.G., O.G., G.A.) und
- keine Abweichung vom Mittelwert der Vorkontrollen oder stark wechselsinniges Verhalten in weiteren vier Fällen (G.P., G.H., J.L., E.E.).

Dabei ist bemerkenswert, dass einige der flüchtig reduzierten Fälle 45 Minuten post injectionem einen deutlichen in das Gegenteil überschüssenden Effekt zeigten, wodurch zumindest teilweise die hohe Quote von + 22,5 % bei dieser Messung erklärt ist.

Zusammenfassend bestätigt die Analyse der einzelnen Fälle das Ergebnis der Längsschnittbetrachtung. Niamid vermag einen flüchtigen positiven Einfluss auf die Ökonomie des Muskels zu entfalten, der jedoch rasch -und oft überschüssend- in das Gegenteil umschlägt.

2. VENENSTAUNUNGSPLETHYSMOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN UND BESTIMMUNGEN DER GEHZEIT AN PATIENTEN MIT ORALER NIAMID-MEDIKATION

Neben dem akuten Versuch beobachteten wir an einer kleineren Patientengruppe die Wirkung von 3 x 100 mg Niamid in oraler Form. Vier Patienten erhielten das Medikament über acht Tage, zwei weitere bekamen stattdessen ein Placebo.

Vor Beginn der Behandlung schrieben wir an drei aufeinanderfolgenden Werktagen je zwei Plethysmogramme, aus denen wir das Ruheblutstromvolumen, die grösste reaktive Hyperämie und den Flächenwert ermittelten. Zusätzlich bestimmten wir von jedem Probanden dreimal die Gehzeit, da diese Untersuchungsmethode in der vorliegenden Literatur über Niamid am häufigsten beschrieben ist. Die Vorkontrollen umfassten also sechs Plethysmogramme und neun Gehzeitbestimmungen je Patient.

Der jeweilige Mittelwert bildete die Grundlage für die Beurteilung des Therapieerfolges. Die individuellen Schwankungen an den verschiedenen Untersuchungstagen fanden ihren Niederschlag in höheren Standardabweichungen.

Den Voruntersuchungen folgten drei weitere Kontrollen, am 4. Tag nach Beginn der Medikation, am 8. Tag nach Beginn der Medikation und 14 Tage nach Absetzen des Präparates.

Somit ergibt sich folgende Versuchsanordnung:

- | | |
|----------------|-------------------|
| 1. Kontrolle } | |
| 2. Kontrolle } | Voruntersuchungen |
| 3. Kontrolle } | |

Beginn der Behandlung mit 3 x 100 mg Niamid oral.

- | | | |
|--------------|---|---------------|
| 4. Kontrolle | - | 4 Tage später |
| 5. Kontrolle | - | 8 Tage später |

Ende der Behandlung

6. Kontrolle - 14 Tage später.

a. Ruheblutstromvolumen

In den Vorkontrollen bewegten sich die Mittelwerte der Ruheblutstromvolumina zwischen 1,40 und 3,36 ml/100 ml Gewebe/min. Die einzelnen Befunde sind in der Tabelle 6 zusammengestellt.

Die während und nach der Behandlung mit 3 x 100 mg Niamid oral erhaltenen Ergebnisse wurden als prozentuale Abweichung vom Mittelwert der Vorkontrollen berechnet (s. Tabelle 7).

Nahezu die Hälfte aller Ergebnisse lag im Bereich von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Vorkontrollen. Einen anhaltend positiven Einfluss auf das Ruheblutstromvolumen zeigte der Patient J.K. der Placebogruppe. Zwei Probanden, die Niamid erhalten hatten, liessen am 4. Tag nach Beginn der Behandlung einen positiven Einfluss erkennen (E.V., O.R.). Der Patient R.K. erreichte 14 Tage nach Absetzen des Präparates das höchste Ruheblutstromvolumen. Eine Verminderung der Durchblutung in Ruhe erfuhr der Proband M.B. der Placebogruppe.

TABELLE 7

Das Ruheblutstromvolumen nach 3 x 100 mg Niamid oral. Prozentuale Abweichung der erhobenen Befunde vom Mittelwert der Vorkontrollen, korrigiert um die jeweilige Standardabweichung.

Name	4. Kontrolle	5. Kontrolle	6. Kontrolle
E.V.	+ 20,0	0	- 2,7
O.R.	+ 47,4	0	+ 15,2
R.K.	0	0	+ 63,6
M.G.	0	0	0
<u>Placebogruppe</u>			
M.B.	- 31,2	-	- 8,5
J.K.	+ 20,5	+ 27,3	+ 34,3
4. Kontrolle	- am 4. Behandlungstag		
5. Kontrolle	- am 8. Behandlungstag		
6. Kontrolle	- 14 Tage nach Absetzen der Medikation		

Insgesamt scheint das Ruheblutstromvolumen durch die Niamid-Behandlung

TABELLE 6

Das Ruheblutstromvolumen vor und nach 3 x 100 mg Niamid oral (in ml/100 ml Gewebe/min)

Name	Vorkontrollen			Mittelwert ± Sigma	Untersuchungen nach Niamid		
	1. Ktr.	2. Ktr.	3. Ktr.		4. Ktr.	5. Ktr.	6. Ktr.
E. V.	2,03	2,81	1,21	2,02 ± 0,76	2,96	1,74	1,43
O. R.	1,94	1,90	1,87	1,90 ± 0,10	2,90	2,00	2,29
R. K.	1,56	1,37	1,27	1,40 ± 0,47	1,65	1,82	2,78
M. G.	2,31	2,45	1,32	2,03 ± 0,68	2,50	2,09	1,86
<u>Placebogruppe</u>							
M. B.	3,44	3,71	2,94	3,36 ± 0,41	1,90	-	2,68
J. K.	2,24	2,28	2,38	2,30 ± 0,05	2,82	3,00	3,14

nicht wesentlich verändert zu werden, deutliche Unterschiede zur Placebogruppe fehlen. Zwei Wochen nach Beendigung der Medikation verhielt sich das Ruheblutstromvolumen ebenfalls indifferent.

b. Grösste reaktive Hyperämie

Die Höhe der grössten reaktiven Hyperämie schwankte bei diesem Patientengut zwischen durchschnittlich 5,51 und 10,99 ml/100 ml Gewebe/min. Zu den verschiedenen Zeitpunkten der Nachuntersuchung traten keine wesentlichen Abweichungen auf (s. Tabellen 8 und 9).

TABELLE 9

Die nachdefinierter Belastung aufgetretene grösste reaktive Hyperämie nach der Behandlung mit 3 x 100 mg Niamid oral. Prozentuale Abweichung der erhobenen Befunde vom Mittelwert der Vorkontrollen, korrigiert um die jeweilige Standardabweichung

Name	4. Kontrolle	5. Kontrolle	6. Kontrolle
E. V.	- 3,3	- 10,8	- 6,1
	- 3,3	0	- 24,0
O. R.	0	0	0
	0	+ 4,6	0
R. K.	0	0	0
	0	+ 1,7	0
M. G.	+ 19,7	0	0
	+ 19,7	0	0
Placebogruppe			
M. B.	- 31,1	+ 46,8	- 13,8
	- 36,3	+ 38,0	- 7,2
J. K.	0	0	0
	0	0	+ 5,0
4. Kontrolle	- am 4. Behandlungstag		
5. Kontrolle	- am 8. Behandlungstag		
6. Kontrolle	- 14 Tage nach Absetzen der Medikation		

Der Patient E. V. hat insgesamt eine mässige Verminderung der grössten reaktiven Hyperämie erfahren, wobei jedoch keine Gesetzmässigkeit zwischen den Ergebnissen und dem Zeitpunkt der Untersuchung abzuleiten ist. Flüchtig positiv beeinflusst erscheint der Patient M. G., der Effekt hielt aber nicht ein-

TABELLE 8

Die nach definierter Belastung aufgetretene grösste reaktive Hyperämie vor und nach der Behandlung mit 3 x 100 mg Niamid oral (in ml/100 ml Gewebe/min)

Name	Vorkontrollen			Mittelwert ± Sigma	Nachuntersuchungen		
	1. Ktr.	2. Ktr.	3. Ktr.		4. Ktr.	5. Ktr.	6. Ktr.
E. V.	12,72	9,88	9,88		8,47	7,69	8,16
	11,00	9,02	9,23	10,29 ± 1,49	8,48	9,66	6,32
	6,70	5,06	5,51		5,33	6,25	6,06
O. R.	5,91	4,17	5,70	5,51 ± 0,84	4,95	6,60	6,25
	7,80	4,57	10,39		6,60	8,66	7,93
R. K.	8,38	6,40	7,96	7,58 ± 1,98	6,43	9,70	8,11
	5,71	5,16	5,06		7,82	5,48	5,26
M. G.	7,71	4,35	5,62	5,61 ± 1,11	7,82	5,48	5,26
Placebogruppe							
M. B.	10,41	11,60	10,50		7,41	16,82	8,81
	10,61	11,42	11,42	10,99 ± 0,66	6,35	15,85	9,45
J. K.	11,42	6,53	10,11		8,47	9,89	11,85
	12,85	6,53	10,11	9,59 ± 2,58	8,03	10,42	12,65

mal über die Dauer der Medikation an.

Der Proband M.B. der Placebogruppe demonstrierte, wie gross die Schwankungen an verschiedenen Tagen sein können, ohne dass eine wirksame Therapie erfolgte.

c. Flächenwert

Die Flächenwerte der plethysmographischen Kurven lagen zwischen $4,96 \text{ cm}^2$ und $12,08 \text{ cm}^2$ in den Vorkontrollen. Die Unterschiede im Kurvenverlauf an den verschiedenen Untersuchungstagen führten hier zu besonders hohen Standardabweichungen, wie aus der Tabelle 10 zu ersehen ist.

Am 4. Behandlungstag fanden wir bei drei von vier mit Niamid behandelten Patienten eine Reduzierung der Flächenwerte. Der Proband M.G. hingegen zeigte in allen Nachkontrollen einen stetigen Zuwachs der umschriebenen Fläche.

Die Ergebnisse der 4., 5. und 6. Kontrolle berechneten wir in bekannter Weise als prozentuale Abweichung vom Mittelwert der Voruntersuchungen. Da die Standardabweichung einbezogen wird, bleiben nur wenige Befunde verwertbar (s. Tabelle 11).

TABELLE 11

Flächenwerte der venenstauungsplethysmographisch gewonnenen Kurven nach $3 \times 100 \text{ mg}$ Niamid oral. Prozentuale Abweichung der erhobenen Befunde vom Mittelwert der Vorkontrollen, korrigiert um die jeweilige Standardabweichung.

Name	4. Kontrolle	5. Kontrolle	6. Kontrolle
E.V.	0 - 12,8	0 0	0 - 11,3
O.R.	- 12,7 - 22,0	0 0	0 0
R.K.	- 32,1 - 33,6	0 - 6,7	0 - 32,0
M.G.	+ 25,8 + 34,8	+ 67,3 + 61,1	+ 75,8 + 119,3
<u>Placebogruppe</u>			
M.B.	0 - 5,7	+ 1,3 0	0 0
J.K.	0 0	0 0	0 0
4. Kontrolle	- am 4. Behandlungstag		
5. Kontrolle	- am 8. Behandlungstag		
6. Kontrolle	- 14 Tage nach Absetzen der Medikation		

TABELLE 10

Flächenwerte der venenstauungsplethysmographisch gewonnenen Kurven vor und nach 3 x 100 mg Niamid oral (in cm²)

Name	Vorkontrollen			Mittelwert ± Sigma	Nachuntersuchungen		
	1. Ktr.	2. Ktr.	3. Ktr.		4. Ktr.	5. Ktr.	6. Ktr.
E. V.	15,50	8,96	11,80		8,44	8,42	11,27
	9,52	7,91	10,27	10,66 + 2,71	6,61	11,48	6,75
O. R.	20,65	7,22	13,02		5,43	7,80	8,49
	15,47	4,87	11,25	12,08 + 5,70	4,33	8,30	8,10
R. K.	8,54	4,50	8,70		2,99	5,60	6,24
	8,80	5,11	8,36	7,33 + 1,98	2,88	4,85	3,00
	4,00	4,84	5,89		7,34	9,40	9,82
M. G.	4,10	6,71	4,22	4,96 + 1,11	7,80	9,10	12,00
<u>Placebogruppe</u>							
	12,33	13,93	11,93		10,85	14,19	8,45
M. B.	8,07	11,07	11,72	11,50 + 2,52	8,33	12,62	10,56
	18,33	6,37	17,34		12,09	15,84	14,75
J. K.	22,88	7,15	15,80	14,64 + 6,56	10,40	15,37	18,87

Die Reduzierung der Flächenwerte in der 4. Kontrolle bei drei Patienten ist positiv zu beurteilen; zwei davon zeigten allerdings ähnlich günstige Resultate auch noch 14 Tage nach Absetzen des Präparates. Die deutliche, von Kontrolle zu Kontrolle zunehmende Verschlechterung der Flächenwerte des Patienten M.G. kann sicher nicht auf die Medikation zurückgeführt werden, da sie bei der 6. Kontrolle am ausgeprägtesten ist.

Die Ergebnisse der Placebogruppe lagen im Bereich von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Voruntersuchungen.

d. Bestimmung der Gehzeit

Abschliessend ermittelten wir bei diesen Probanden die Gehzeit ("Claudication time").

Erfahrungsgemäss unterliegt gerade diese Untersuchungsmethode besonders stark unmessbaren Einflüssen, was in hohen Werten für die Standardabweichung seinen Niederschlag findet. Besonders augenfällig wird dies im Falle J.K., der bei sonst sehr guten Gehzeiten an einem Tag der Voruntersuchung angab, erheblich unter dem Wetterumschlag zu leiden. An diesem Tag lag seine Gehzeit weit unter dem sonst Erreichten, so dass die Standardabweichung auf ± 144 anstieg.

Der Mittelwert aus neun Gehzeitbestimmungen bewegte sich zwischen 64,2 sec und 251,0 sec, die Standardabweichung zwischen $\pm 5,7$ und $\pm 17,3$, sieht man vom aussergewöhnlichen Fall J.K. ab.

Die Ergebnisse der Gehzeitbestimmungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

TABELLE 12

Bestimmung der Gehzeit vor und nach 3 x 100 mg Niamid oral (in sec)

Name	Vorkontrollen	Nachuntersuchungen		
	Mittelwert	4. Ktr.	5. Ktr.	6. Ktr.
E.V.	119,6 $\pm$ 5,7	128,6	139,3	142,3
O.R.	90,3 $\pm$ 14,2	102,3	96,6	124,0
R.K.	64,2 $\pm$ 11,3	65,6	41,0	69,3
M.G.	67,0 $\pm$ 13,8	72,6	78,6	76,3
Placebogruppe				
M.B.	130,3 $\pm$ 17,3	128,0	125,6	103,6
J.K.	251,0 $\pm$ 144,0	200,0	213,0	352,0

Die Berechnung der prozentualen Abweichung vom Mittelwert der Vorkontrollen erbrachte folgende Resultate (s. Tabelle 13).

TABELLE 13

Bestimmung der Gehzeit nach 3 x 100 mg Niamid. Prozentuale Abweichung der erhobenen Befunde vom Mittelwert der Vorkontrollen, korrigiert um die jeweilige Standardabweichung.

Name	4. Kontrolle	5. Kontrolle	6. Kontrolle
E. V.	+ 2,7	+ 21,1	+ 22,5
O. R.	0	0	+ 21,8
R. K.	0	- 18,9	0
M. G.	0	0	0
<u>Placebogruppe</u>			
M. B.	0	0	- 7,2
J. K.	0	0	+ 2,8
4. Kontrolle	- am 4. Behandlungstag		
5. Kontrolle	- am 8. Behandlungstag		
6. Kontrolle	- 14 Tage nach Absetzen der Medikation		

Mehr als die Hälfte aller Nachkontrollen liess keine Änderung der Gehzeit erkennen. Eine leichte Besserung wurde bei dem Patienten E. V. gesehen, der mit + 22,5 % auch den grössten Zuwachs der Gehzeit hatte, allerdings erst 14 Tage nach Absetzen der Medikation.

In der 6. Kontrolle war auch bei dem Patienten O. R. die Gehzeit um + 21,8 % verlängert. Eine leichte Verringerung der Gehzeit nach acht Behandlungstagen wies Herr R. K. auf.

Bei der Placebogruppe wurden keine wesentlichen Abweichungen von den Voruntersuchungen registriert.

DISKUSSION

Unsere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage, ob die Behandlung mit dem Monoaminoxidasehemmstoff Niamid zu messbaren Veränderungen der Wadendurchblutung führt.

Das Ruheblutstromvolumen ist bei Patienten mit obliterierender Angiopathie noch lange Zeit in ausreichendem Masse erhalten, da die peripheren Widerstände autoregulatorisch reduziert werden. Es unterscheidet sich somit kaum von dem der Gefäßgesunden und lässt in der Regel keine Rückschlüsse auf die Leistungsfähigkeit der arteriellen Strombahn zu.

Die in der Literatur angegebenen Werte für das Ruheblutstromvolumen in der Wadenmuskulatur des Gesunden streuen bei gleicher Untersuchungsmethode -mit dem wassergefüllten Segmentplethysmographen- erheblich. ABRAMSON, KATZENSTEIN und FERRIS fanden Ruheblutstromvolumina zwischen 0,8 und 2,6 ml/100 ml Gewebe/min. EDHOLM, HOWARTH und SHARPEY-SCHÄFER gaben Normwerte von 0,75 bis 4,0 ml/100 ml Gewebe/min an. Nach HESS liegt die überwiegende Mehrzahl normaler Ruheblutstromvolumina zwischen 2,0 und 4,0 ml/100 ml Gewebe/min. Die höchsten Werte sahen WINSOR, HYMAN und PAYNE mit 3,1 bzw. 6,8 ml/100 ml Gewebe/min.

Bei unserem Patientengut betrug der Mittelwert der Vorkontrollen 2,72 ml/100 ml Gewebe/min. Dabei reichten die Grenzen von 1,37 bis 7,17 ml/100 ml Gewebe/min. Während wir jedoch Volumina unter 2 ml/100 ml Gewebe/min relativ häufig fanden, ist der obere Grenzwert von 7,17 ml/100 ml Gewebe/min der einzige, der 4,0 ml/100 ml Gewebe/min übersteigt. Im akuten Versuch trat nach 250 mg Niamid keine wesentliche Änderung des Ruheblutstromvolumens ein. Der Mittelwert war mit 2,44 ml/100 ml Gewebe/min gegenüber den Vorkontrollen etwas eingeschränkt, das beruht jedoch zu einem grossen Teil auf der "Normalisierung" des überhöhten Ruheblutstromvolumens im Falle E.E. (von 7,17 auf 4,27 ml/100 ml Gewebe/min; vgl. Tabelle 1). Die Analyse nach Einzelfällen erbrachte eine ausgeglichene Bilanz: bei sieben Patienten war die Durchblutung in Ruhe leicht verbessert nach der Niamidgabe, ebensoviele Patienten reagierten umgekehrt.

Die Regulation der Durchblutung nach Arbeit oder übersystolischer Stauung ist ein komplexes Geschehen; wesentlichen Anteil daran dürften Anhäufungen lokaler Stoffwechselprodukte und Verschiebungen des pH haben (REIN).

Die von uns nach definierter Belastung gemessenen Werte für die reaktive Hyperämie bewegten sich in den Vorkontrollen zwischen 3,77 und 20,65 ml/100 ml Gewebe/min. Zufälligerweise erhoben wir beide Extremwerte bei Patienten mit dem gleichen Krankheitsbild: Verschluss der Arteria femoralis bei-

derseits. Während das Volumen von 3,77 ml/100 ml Gewebe/min eine deutliche Einbusse der Fähigkeit zur reaktiven Hyperämie anzeigt, die nach dem vorher Gesagten durch eine weitgehende Reduzierung peripherer Widerstände in Ruhe zu erklären ist, lässt der andere Wert eine gute Kompensation des Verschlusses durch Ausbildung eines Kollateralkreislaufes erkennen.

Wir fanden bei unseren Untersuchungen nach 250 mg Niamid eine beständige und mit der Einwirkungsdauer des Präparates zunehmende Steigerung der grössten reaktiven Hyperämie in zwei Fällen, zwei weitere Patienten zeigten nach anfänglich wechselsinnigem Verhalten eine Besserung der reaktiven Hyperämie gegen Ende der Messung. Umgekehrt erfuhren zwei Probanden eine Zunahme der grössten reaktiven Hyperämie sofort nach der Injektion, die jedoch nur sehr kurz anhielt.

Die übrigen acht Probanden zeigten unbedeutende Schwankungen um den Mittelwert der Vorkontrollen oder eine Einschränkung der grössten reaktiven Hyperämie. Bei dieser Art der Verteilung vermisst man das deutliche Überwiegen der einen oder der anderen Gruppe, so dass insgesamt ein bemerkenswerter Einfluss der Niamid-Medikation auf die reaktive Hyperämie nach Belastung nicht vorzuliegen scheint.

Schliesslich bestimmten wir planimetrisch den Flächenwert der venenstauungsplethysmographischen Kurven, der uns einen Einblick in die Ökonomie des Muskels erlaubt (HESS 4).

Hier fanden wir in drei Fällen eine Reduzierung der Flächenwerte als Ausdruck einer rascheren Tilgung der Sauerstoffschuld. Vier weitere Probanden zeigten eine sehr flüchtige Reduzierung der Flächenwerte im Anschluss an die intravenöse Injektion. Auffallenderweise schlug die flüchtige Reduzierung jedoch bei einem Teil der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt der Untersuchung in das Gegenteil um. Bei drei Probanden war eine deutliche Erhöhung der Flächenwerte festzustellen, die restlichen vier Untersuchten blieben unbeeinflusst oder verhielten sich wechselsinnig. Mit diesen Ergebnissen können wir die Hypothese vom sauerstoffsparenden Effekt des Niamid nicht stützen.

Den Ergebnissen des akuten Versuchs möchten wir die Befunde einer anderen Patientengruppe zur Seite stellen. Vier Probanden erhielten 3 x 100 mg Niamid in Tablettenform für die Dauer von acht Tagen, zwei weitere stattdessen eine Placebomedikation.

Das Ruheblutstromvolumen blieb auch bei dieser Versuchsanordnung im wesentlichen unverändert, lediglich ein Patient der Placebogruppe wies eine durchgehende Verbesserung auf. Da bei jeder Kontrolle ein geringfügiger Anstieg des Ruheblutstromvolumens gegenüber der vorhergehenden Untersuchung zu verzeichnen war, könnte es sich dabei um einen Trainingseffekt durch die gleich-

zeitig durchgeführten Gehzeitbestimmungen handeln. Dies wäre auch eine Erklärung für die verbesserten Ruheblutstromvolumina zweier anderer Probanden, die erst 14 Tage nach Absetzen des Präparates aufgetreten waren.

Die grösste reaktive Hyperämie war nur in einem Fall vier Tage nach Beginn der Behandlung etwas angestiegen, bei allen anderen Probanden blieb sie im Bereich von Mittelwert $\pm$ Standardabweichung der Vorkontrollen. Die wenigen ausserhalb dieser Grenzen gelegenen positiven und negativen Resultate liessen in ihrer Verteilung keine Gesetzmässigkeit erkennen.

Die unterschiedlichen Befunde des Patienten M.B. der Placebogruppe verdienen hervorgehoben zu werden, da sie deutlich machen, welche beträchtliche Schwankungen ohne pharmakologisch wirksame Substanz auftreten können.

Reduzierte Flächenwerte fanden wir bei drei von vier mit Wirksubstanz behandelten Patienten vier Tage nach Beginn der Behandlung. Dieser günstige Einfluss auf die Ökonomie des Muskels hielt jedoch nicht an, obwohl die Medikation in gleicher Höhe fortgesetzt wurde. Nur ein Proband zeigte noch nach acht Tagen Behandlungszeit eine leichte Reduzierung der Flächenwerte. Allerdings beobachteten wir in keinem Falle eine in das Gegenteil überschliessende Reaktion, wie wir sie im akuten Versuch angetroffen hatten. Die Annahme eines flüchtigen positiven Einflusses auf die Muskelökonomie auch nach oraler Zufuhr wäre berechtigt, wenn nicht in den Nachkontrollen -14 Tage nach Absetzen des Präparates- in zwei Fällen ebenfalls reduzierte Flächenwerte aufgetreten wären. Zu diesem Zeitpunkt sollte nach Angaben der Herstellerfirma die Wirkung des Niamid abgeklungen sein. Die positiven Ergebnisse der 4. Kontrolle können daher nicht mit ausreichender Sicherheit als therapiebedingt angesehen werden. Andererseits kann auch nicht die ständige Verschlechterung des Patienten M.G. dem Präparat angelastet werden, da sie 14 Tage nach Absetzen der Medikation ihren Höhepunkt erreichte.

Alle Patienten dieser Gruppe unterzogen wir einer Gehzeitbestimmung, um unsere Ergebnisse mit denen anderer Untersucher vergleichen zu können.

Nach achttägiger Behandlungsdauer wies ein Proband eine Steigerung der Gehzeit um 21,1 % auf. Die übrigen Patienten zeigten keine Abweichung vom Mittelwert der Vorkontrollen. Zwei Wochen nach Beendigung der Medikation betrug der Gehzeitzuwachs bei obigem Probanden + 22,5 %, dies war zugleich der Höchstwert der ganzen Untersuchungsreihe. Dass dieser und noch ein weiterer positiver Wert (+ 21,8 %) gerade in der 6. Kontrolle liegen, spricht eher für einen Trainingseffekt der vorausgegangenen 15 Gehzeitbestimmungen als für eine therapiebedingte Wirkung. Insgesamt liegen unsere Ergebnisse jedoch weit unter den in der Literatur beschriebenen Steigerungen der Gehzeit von 600 % (HUPKA und THALER).

Nach den vorliegenden eigenen Befunden erfuhr die Durchblutung der Wadenmuskulatur bei Patienten mit obliterierender Angiopathie durch die Niamidbehandlung keine signifikante Veränderung.

Mit diesem Ergebnis befinden wir uns im Widerspruch zu verschiedenen Voruntersuchern (vgl. Literaturübersicht). Die in der Literatur angegebenen Hypothesen über die Wirkungsweise der Monoaminoxidasehemmstoffe in der Therapie peripherer Durchblutungsstörungen seien abschliessend kurz diskutiert.

PLETSCHER, GEY und ZELLER vertraten die Ansicht, dass die unter der Behandlung mit Monoaminoxidasehemmern auftretende Anhäufung biogener Amine zu einer Gefässerweiterung führe. Sie prägten in diesem Zusammenhang den Begriff der "benignen Dilatatoren", womit besonders das 5-Hydroxy-Tryptamin gemeint war, das an den Coronargefässen zu einer flüchtigen Erweiterung geführt hatte. Niamid wäre dann in der Wirkung den vasodilatatorischen Substanzen zuzuordnen, die in der Behandlung obliterierender Angiopathien weit verbreitet sind.

Allerdings zu Unrecht, denn nach den Untersuchungen von DE BAKEY und Mitarbeitern; WEZLER und HESS führen die allgemein wirkenden Vasodilantien zu einer verminderten Durchblutung im erkrankten Gefässabschnitt.

Die peripheren Widerstände sind im erkrankten Gefässbereich durch Anhäufung lokaler Stoffwechselprodukte bereits weitgehend reduziert ("Autoregulation" - HENSEL; REIN), eine medikamentöse Vasodilatation kann sich daher nur an den gesunden Gefässen auswirken. Somit kommt es zu einer Verschiebung des Blutes in die medikamentös erweiterten Strombahnabschnitte zum Nachteil der erkrankten, nicht mehr erweiterungsfähigen Bezirke.

Zudem geht die allgemeine Gefässerweiterung meist noch mit einem Blutdruckabfall einher, wodurch ein weiterer Kompensationsmechanismus des Körpers wegfällt.

Das Problem des Blutdruckabfalles verdient bei der Therapie mit Monoaminoxidasehemmstoffen besondere Beachtung.

Eine Anzahl von Autoren führt den Blutdruckabfall unter den Nebenwirkungen auf (PLETSCHER; CAHN und HEROLD; SCHMID und SCHEIFFARTH; THALER; FABRE; DELBUE und ALVARINAS), von anderer Seite wurde sogar vorgeschlagen Monoaminoxidasehemmer in der Therapie des Hochdruckes zu verwenden (FINNERTY; MOSER). Nach GERTNER bewirkt Niamid eine Blockierung sympathischer Ganglien, was als Erklärung für den Blutdruckabfall herangezogen wurde (THALER).

DAVEY, FARMER und REINERT konnten die Ganglienblockierung in ihren Untersuchungen mit Niamid nicht bestätigen, jedoch beobachteten auch sie einen Blutdruckabfall.

Nach den Worten KUSCHINKSYs kann für den Patienten mit obliterierender Angiopathie "... bereits eine geringe Senkung des Blutdruckes sehr bedrohliche Folgen haben".

Bestechend erscheint die Hypothese vom "Sauerstoffsparenden Effekt", der den Monoaminoxidasehemmern eigen sein soll (CAHN und HEROLD; SCHNEIDER, FINGER und PEREIRA).

Nach dem Konzept von CAHN und HEROLD, das auf tierexperimentellen Studien basiert, werden durch Niamid anaerobe Stoffwechselwege im Kohlehydratabbau begünstigt. SCHNEIDER, FINGER und PEREIRA hingegen erklären den verminderten Sauerstoffverbrauch durch eine bevorzugte Mobilisierung und Metabolisierung freier Fettsäuren. In unseren eigenen Untersuchungen konnten wir an Hand der Flächenwertbestimmung der Plethysmogramme keine wesentliche Verbesserung der Muskelökonomie beobachten.

Zur Frage der Sauerstoff-Ausnutzung bei Gesunden und Patienten mit obliterierender Angiopathie möchten wir eine Arbeit von CARLSON und PERNOW zitieren. Diese Autoren bestimmten den Sauerstoff- und Lactatgehalt des venösen Blutes der unteren Extremität in Ruhe und während Belastung. Dabei fanden sie unter Ruhebedingungen bei Gefäßgesunden und Patienten mit obliterierender Angiopathie gleiche Sauerstoffwerte. Während der Arbeit zeigten die durchblutungsgestörten Probanden einen deutlichen Abfall der Sauerstoffsättigung auf 4 % gegenüber 25 % der Kontrollgruppe. Zugleich stieg die Lactatkonzentration auf 10,3 % gegenüber 1,9 % bei den gesunden Versuchspersonen.

Daraus ist zu folgern, dass der durchblutungsgestörte Muskel von selbst anaerobe Stoffwechselwege einschlägt und den wenigen vorhandenen Sauerstoff so intensiv als möglich ausnutzt. Hier scheint also ebenfalls kein Ansatzpunkt für eine medikamentöse Behandlung zu liegen. Abgesehen davon sind die von CAHN und HEROLD am isolierten Herzen erhobenen Befunde auch in anderer Hinsicht in der Therapie obliterierender Angiopathien nicht erwünscht. Der signifikant erniedrigte Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels wurde gewissermassen erkaufte um den Preis einer herabgesetzten Herzleistung. Coronarminutenvolumen, Herzminutenvolumen und systolisches Pulswellenvolumen waren reduziert, der coronare und periphere Gefäßwiderstand hingegen erhöht.

Von den meisten Untersuchern der Monoaminoxidasehemmstoffe in der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen wurde die therapeutische Wirkung mit dem "Anheben der Schmerzschwelle" begründet. In der Regel wurden dann verlängerte Gehzeiten gefunden.

In unseren eigenen Gehzeitbestimmungen konnte keine wesentliche Verbesserungen unter Niamid-Behandlung bemerkt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit der von HESS modifizierten Venenstauungsplethysmographie wurde die Wirkung des Monoaminoxidasehemmers Niamid auf die Durchblutung der Wadenmuskulatur an 20 Patienten mit obliterierender Angiopathie untersucht.

Im akuten Versuch erhielten 14 Patienten 250 mg Niamid i.v. 5 - 15 - 30 - 45 und 60 Minuten nach der Injektion wurde die Durchblutung der Wadenmuskulatur gemessen.

Das Ruheblutstromvolumen wurde durch die Medikation nicht verändert. Die grösste reaktive Hyperämie nach Plantarflexionen gegen definierten Widerstand war in zwei Fällen anhaltend verbessert, in zwei Fällen nur ganz flüchtig gesteigert und in zwei weiteren Fällen gegen Ende der Messung verbessert. Die übrigen acht Probanden zeigten unbedeutende Schwankungen um den Mittelwert der Vorkontrollen oder eine Einschränkung der grössten reaktiven Hyperämie. Die Flächenwerte der venenstauungsplethysmographischen Kurven waren in drei Fällen reduziert als Ausdruck einer schnelleren Tilgung der Sauerstoffschuld. In vier Fällen folgte eine flüchtige Reduzierung sofort im Anschluss an die intravenöse Injektion, die bei einem Teil der Patienten jedoch zu einem späteren Zeitpunkt in das Gegenteil umschlug. Drei Probanden zeigten eine deutliche Erhöhung der Flächenwerte, die übrigen blieben unbeeinflusst oder verhielten sich wechselsinnig.

Den hinsichtlich Flächenwert und grösster reaktiver Hyperämie verbesserten Patienten steht eine ungefähr gleich grosse Anzahl unveränderter oder verschlechterter gegenüber, so dass ein sicherer Einfluss der Niamid-Behandlung auf die Durchblutung der Wade nicht bestätigt werden kann.

Zusätzlich beobachteten wir sechs Patienten über einen Zeitraum von drei Wochen. Vier davon bekamen eine Woche lang täglich 3 x 100 mg Niamid in Tablettenform, zwei weitere stattdessen ein Placebo.

Ruheblutstromvolumen, grösste reaktive Hyperämie und Flächenwert liessen auch hier keine wesentliche Veränderung durch die Niamid-Behandlung erkennen. Zur Placebogruppe bestand kein Unterschied.

Auch die ergänzenden Gehzeitbestimmungen lagen unter Niamid-Behandlung nur geringfügig über dem Mittelwert der Vorkontrollen (maximal + 22,5 %).

Abschliessend nahmen wir Stellung zu den in der Literatur angegebenen Theorien über die Wirkungsweise der Monoaminoxidasehemmstoffe in der Therapie obliterierender Angiopathien.

Herrn Prof. Dr. W. Seitz danke ich für die Erlaubnis, dass vorliegende Untersuchungen in den Räumen und am Patientengut der Med. Univ. Poliklinik durchgeführt werden durften.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Hess für das Thema der Arbeit und für seine jederzeit freundliche Beratung.

Der Firma Pfizer sei für die Überlassung von Versuchsmengen Niamid^R und Literatur auch an dieser Stelle gedankt.

SCHRIFTTUM

- ABRAMSON, D.J.: Vascular responses in the extremities of man in health and disease.
Ed.2. Chicago 1946.
- ABRAMSON, D.J., KATZENSTEIN, K.H. und FERRIS, E.B.
zit. bei BROGHAMMER, H. und SCHROEDER, W.:
Ergebnisse quantitativer Durchblutungsmessungen der Wadenmuskulatur des Menschen.
Z.Kreislaufforschg.54, 230 (1965).
- ASANG, E. und MITTELMEIER, H.:
Die stenosierende und obliterierende Gefässerkrankung der inneren Organe.
Münch.med.Wschr.98, 1604 (1956).
- AXELROD, J. zit. bei SCHNEIDER, J.A., FINGER, K.F. und PEREIRA, J.N.:
Pathophysiologische Betrachtungen über therapeutische Anwendung von Monoamin-Oxydase-Hemmern.
Chemotherapia 4, 219 (1962).
- BARCROFT, H. und SWAN, H.J.C.:
Sympathetic control of human blood vessels.
London 1953.
- BLOOM, B.M., WAGNER, R.L., DELAHUNT, C.S. und SCHREIBER, E.C.:
Metabolism studies with nialamide.
Dis.Nerv.Sys.20, Suppl.10, 1959.
- BRODY, T.G. und RUSSEL, A.E.:
On the determination of the rate of blood flow through an organ.
J.Physiol.32, 47 (1905).
- CAHN, J. und HEROLD, M.:
Effets cardio-vasculaires comparés des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase.
Chemotherapia 4, 262 (1962).

- CARLSON, L.A. und PERNOW, B.:
Studies on the peripheral circulation and metabolism in man.
II. Oxygen utilization and lactate-pyruvate formation in
the legs at rest and during exercise in patients with arterio-
sclerosis obliterans.
Acta med.scand.171, 311 (1962).
- CESARMAN, T. zit. bei FABRE, J., LINDHEIMER, M. und MICHEL, B.:
Traitement des troubles ischémiques périphériques par le
Niamid.
Chemotherapie 4, 78 (1962).
- CORTES, J.L. und RADILLO, S.:
Clinical evaluation of nialamide in selected dermatoses.
A preliminary report.
J.Soc.Ciênc.Méd.Losboa 123, 437, 1959.
- COSSIO, P.: Tratamiento de la angina de pecho y de otros dolores isque-
micos por el fosfato de Iproniazida.
Pren.méd.argent.44, 2679 (1957).
- COSSIO, P.: The treatment of angina pectoris and other muscular pain
due to ischemia with Iproniazid.
J.Amer.Heart 56, 113 (1958).
- CRANE, G.E.: Clinical studies on the cardiovascular effects of Marsilid.
Angiology 11, 25 (1960).
- DAVEY, M.J., FARMER, J.B. und REINERT, H.:
Hypotension and monoamineoxydase inhibitors.
Chemotherapie 4, 314 (1962).
- DAVIES, T.S.: A clinical evaluation of nialamide, a monoamine oxydase
inhibitor, in psychiatry.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 274, 1959.
- DEBAKEY, M.E., BURCH, G., RAY, T. und OCHSNER, A.:
The "borrowing-lending" haemodynamic phenomenon (Hae-
mometakinesia) and its therapeutic application in peripheral
vascular disturbances.
Ann.Surg.26, 850 (1947).
- DELBUE, C. und ALVARINAS, C.:
Experiences with Nialamide in alterations of trophism.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 139, 1959.

- EDHOLM, O.G., HOWARTH, S. und SHARPEY-SCHÄFER, E.P.:
Resting blood flow and blood pressure in limbs with arterial obstruction.
Clin.Sci.10, 361 (1951).
- FABRE, J., LINDHEIMER, M. und MICHEL, B.:
Traitement des troubles ischémiques périphériques par le Niamid.
Chemotherapia 4, 78 (1962).
- FABRE, J., RUDHARDT, M., MICHEL, B., LACOURT, G. und JEANDET, J.:
Action d'un inhibiteur de la mono-amine-oxydase (Niamid) sur diverses lésions vasculaires expérimentales chez le lapin (artérite allergique, nécroses myocardiques par l'isoprotérénol, médionécrose aortique, thromboses veineuses et artérielles).
Chemotherapia 4, 237 (1962).
- FIEGEL, G.: MAO-Inhibitoren in der Cardiologie.
Ther.Gegenw.100, 302 (1961).
- FINNERTY, F.A.: Monoamine oxidase inhibitors and hypertension.
J.Amer.Geriat.Soc.9, 437 (1961).
- FISHBEIN, M.: MAO-Inhibitors and vascular disease.
Angiology 11, 53 (1960).
- FLEGEL, H.: Psychiatrische Krankenhauserfahrungen mit Niamid.
Ther.Gegenw.101, 16 (1962).
- FREYSCHMIDT, P.:The management of obesity in conjunction with nialamide therapy.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 401, 1959.
- GARCIA REYES, J.A., DOMENGE, L., MAISTERRENA, J., ALARCON, D., PIZZUTO, J., GONZALEZ, C. und DE LEON, A.:
Endocrine and metabolic studies during nialamide therapy.
I. Adrenal function. II. Induced diuresis. III. Thyroid function. IV. Metabolic balance. V. Glucose and fatty acid levels.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 111, 1959.
- GERTNER, S.B.: The effects of MAOI on ganglionic transmission.
J.Pharmacol.exp.Ther.131, 223 (1961).

GEY, K.F. und PLETSCHER, A.:

Increase of pyruvic and lactic acid in rat blood by inhibitors of monoamine oxidase.
Experientia 17, 25 (1961).

GOMES MARQUES, M., RATO, J.A., CASTEL-BRANCO MOTA, J.A. und NOGUEIRA, R.: Use of nialamide in cerebrovascular accidents. A preliminary report.
J. Soc. Ciênc. Méd. Lisboa 123, 325, 1959.

GRANT, R.T. und PEARSON, R.S.B.:

Blood circulation in human limb; observations on differences between proximal and distal parts and remarks on regulation of body temperature.
Clin. Sci. 3, 157 (1938).

HENSEL, H.: Über die Steuerung der peripheren Durchblutung.
Arch. physik. Ther. 7, 60 (1955).

HESS, H. (1): Physiopathologie und Klinik der obliterierenden Gefäßerkrankungen in ihrer Lokalisation an den Extremitäten aus: Die obliterierenden Gefäßerkrankungen, hrsg. von H. HESS, München 1959.

HESS, H. (2): Zur Behandlung peripherer organischer Durchblutungsstörungen.
Med. Klin. 51, 1031 (1956).

HESS, H. (3): Eine Methode zur Messung des Bluteinstroms in die Extremitäten.
Klin. Wschr. 32, 175 (1954).

HESS, H. (4): Untersuchungen zur Frage des Wertes medikamentös provozierter Hyperämie bei arteriellen Durchblutungsstörungen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67, 680 (1961).

HEWLETT, A.W. und VAN ZWALUWENBURG, J.G.:

Method for estimating the blood flow in the arm.
Arch. Int. Med. 3, 254 (1909).

HOLDSWORTH, C.D., ATKINSON, M. und GOLDIE, W.:

Hepatitis caused by the newer amine-oxidase-inhibiting drugs.
Lancet 1961 II, 622.

- HUPKA, K. und THALER, H.:
Wirksamkeit und Wirkungsweise von Nialamid bei peripheren Durchblutungsstörungen.
Chemotherapia 4, 102 (1962).
- KAMINSKY, A., DAITSCH, J. und JAIMOVICH, L.:
Clinical evaluation of nialamide in dermatology.
J. Soc. Ciênc. Méd. Lisboa 123, 455, 1959.
- KEYS, A., ANDERSON, J.T., MICHELSEN, O., ADELSON, S.F. und FIDANZA, F.:
Diet and serum cholesterol in man. Lack of effect of dietary cholesterol.
J. Nutrit. 59, 39 (1956).
- KNICK, B.:
Klinische und experimentelle Daten zu den neurohumoralen Gefäß- und Gewebswirkungen von Nialamid bei kardiovaskulären und Stoffwechselerkrankungen.
Chemotherapia 4, 297 (1962).
- KNICK, B.:
Klinisch-experimentelle Studien über Indikationen und Wirkung von 1-(2-(Benzyl-carbamyl)-äthyl)-2-isonicotinoyl-hydrazin (Nialamid).
Arzneim. Forschg. 11, 843 (1961).
- KUSCHINSKY, G.: Pharmakologische Behandlung der Durchblutungsstörungen; aus Angiologie, Pathologie, Klinik und Therapie der peripheren Durchblutungsstörungen, hrsg. von M. RATSCHOW, Stuttgart 1959.
- LOOMER, SAUNDERS und KLINE
zit. bei ROWE, R.P., BLOOM, B.M., P'AN, S.Y. und FINGER, K.F.:
Pharmacological studies with nialamide, a new antidepressant agent.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 101, 832 (1959).
- LUNDBERG, A. und SJOBERG, H.E.:
Nialamide treatment of angina pectoris. A double blind trial.
Acta med. scand. 169, 351 (1961).
- MITTELMEIER, H.: Pathologische Anatomie der obliterierenden Gefäßerkrankungen; aus: Die obliterierenden Gefäßerkrankungen, hrsg. von H. HESS, München 1959.

- MOSER, M.: Amine oxidase inhibitors in the treatment of essential hypertension.
J.Amer.Geriatr.Soc.9, 440 (1961).
- MUSCHOLL, E.: The effect of Nialamide on the concentrations of norepinephrine and adrenalin in the cardiac muscle and in the brain.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 76, 1959.
- NARANJO, R.: Transaminase, lactic dehydrogenase and alkaline phosphatase determinations in patients receiving nialamide.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 459, 1959.
- NISTRI, M. und SGAMBATI, M.:
Clinical evaluation of nialamide in psychiatry.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 157, 1959.
- PERLICK, E.: Störungen der Blutgerinnung als Ursache von Durchblutungsstörungen. 3. Lipämie, Hämolyse und Blutgerinnung. Aus: Angiologie - Pathologie, Klinik und Therapie peripherer Durchblutungsstörungen, hrsg. von M.RATSCHOW, Stuttgart 1959.
- PISANTY, J., PINEYRO, A., MOREIRA, R. und TODD, L.E.:
Pharmacological studies on nialamide.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 58, 1959.
- PLETSCHER, A., GEY, K.F. und ZELLER, P.:
Monoaminoxidase-Hemmer.
Fortschr.Arzneimittelforsch.2, 417 (1960).
- PLETSCHER, A.: Monoaminoxidase-Hemmer.
Dtsch.med.Wschr.86, 647 (1961).
- PRICE, J. V.: The use of nialamide in management of pain in cancer, arthritis and other diseases.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123,337, 1959.
- RABENKO, J.: Nialamide in cancer patients.
J.Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 381, 1959
- REIN, H. und SCHNEIDER, M.:
Einführung in die Physiologie des Menschen. Berlin 1960.

- RIEBELING, M., RAMIREZ, C. und ARCE, C.:
Nialamide and nitrogen mustard in the management of patients with advanced cancer.
J. Soc. Ciênc. Méd. Lisboa 123, 358, 1959.
- DE RITIS, F., ASCIONE, A. und MATANO, F.:
Clinical evaluation of a new monoamine oxidase inhibitor, nialamide, in coronary disease, neoplastic disease and neurasthenia.
J. Soc. Ciênc. Méd. Lisboa 123, 342, 1959.
- RIVIER, J.L.:
Experiences with nialamide in the treatment of angina pectoris.
J. Soc. Ciênc. Méd. Lisboa 123, 289, 1959.
- RÖNNBERG-HALVORSEN, B.:
Leberschäden bei Behandlung mit MAO-Hemmern.
Svenska Läk. Tidn. 58, 2582 (1961).
- ROWE, R.P., BLOOM, B.M., P'AN, S.Y. und FINGER, K.F.:
Pharmacological studies with nialamide, a new antidepressant agent.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 101, 832 (1959).
- RUSSEK, H.I.:
MAO-Inhibitors in the treatment of angina pectoris.
Angiology 11, 76 (1960).
- DE SALCEDO, I.:
Preliminary clinical study on the anabolic action of nialamide.
J. Soc. Ciênc. Méd. Lisboa 123, 403, 1959.
- SANABRIA, A., BRAVO, F. und RECAGNO DE ROUSSE, A.:
Treatment of angina pectoris and intermittent claudication with Catron (IB - 516).
Cardiologia (Basel) 40, 370 (1962).
- SAMUELS, S.S. und SCHAFFTEL, H.E.:
Preliminary observations on the role of MAOI in the therapy of peripheral arterial disease.
Angiology 11, 90 (1960).
- SCHMID, E.:
Zum Wirkungsmechanismus von Aminoxydase-Inhibitoren. Versuche über den Serotonin-Stoffwechsel.
Chemotherapia 4, 255 (1962).

SCHMID, E. und SCHEIFFARTH, F.:

Zur Anwendung von Monoaminoxydase-Inhibitoren in der Inneren Medizin.

Arzneim.Forsch.11, 612 (1961).

SCHNEIDER, J.A., BLOOM, B.M., DELAHUNT, C., FINGER, K.F., FINKELSTEIN, M., ROWE, R.P., STEBBINS, R. und WEISSMAN, A.:

Pharmacological considerations on monoamine oxidase inhibition as a therapeutic principle.

J. Soc.Ciênc.Méd.Lisboa 123, 43, 1959.

SCHNEIDER, J.A., FINGER, K.F. und PEREIRA, J.N.:

Pathophysiologische Betrachtungen über therapeutische Anwendung von Monoamin-Oxydase-Hemmern.

Chemotherapia 4, 219 (1962).

SCHONER, W. und SPITZBARTH, H.:

Veränderung der Blutdruckwirkung sympathomimetischer Amine nach Vorbehandlung mit einem MAOH.

Z.Kreislaufforsch.51, 1143 (1962).

SELBERG, W.:

Beiträge zur Anatomie und Pathologie der menschlichen Konstitution.

Beitr.path.Anat.111, 165 (1951).

SHIMAMOTO, T., TAKEUCHI, K. und ISHIOKA, T.:

MAO-inhibitor and anticoagulant in shortening of prothrombin time by adrenaline, cholesterol and traumatization.

Chemotherapia 4, 227 (1962).

THALER, H.:

Nialamid (Niamid^R) in der prophylaktischen Behandlung der Angina pectoris.

Wiener klin.Wschr.72, 797 (1960).

UDENFRIEND, S.: zit. bei SCHMID, E. und SCHEIFFARTH, F.:

Zur Anwendung von Monoaminoxydase-Inhibitoren in der Inneren Medizin.

Arzneim.Forsch.11, 612 (1961).

WEZLER, K.:

Die Funktion der peripheren Strombahngebiete.

Regensburg.Jb.ärztl.Fortb.III/X, 462 (1954).

WINSOR, T. und ZARCO, P.:

MAO-Inhibitors and angina pectoris.

Angiology 11, 67 (1960).

WINSOR, T., HYMAN, C. und PAYNE, J.H.

zit. bei BROGHAMMER, H. und SCHROEDER, W.:

Ergebnisse quantitativer Durchblutungsmessungen der Wadenmuskulatur des Menschen.

Z. Kreislaufforsch. 54, 230 (1965).

ZELLER, E.A., BARSKY, J., FOUTS, J.R., KIRCHHEIMER, W.F. und VAN ORDEN, L.S.:

Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes.

Experientia 8, 349 (1952).

LEBENS LAUF

Am 19. Oktober 1937 wurde ich, Peter Edzard Peters, als Sohn des Dr. med. Hayno Peters und seiner Ehefrau Emmy, geb. Selbst, in Grossenhain bei Dresden geboren. Dort besuchte ich die Grundschule bis zu unserem Umzug nach Worms/Rh. im Jahre 1950. In Worms trat ich in das humanistische Gymnasium ein, das ich im Jahre 1958 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Anschliessend wurde ich als Wehrpflichtiger zur Bundeswehr einberufen. Im Frühjahr 1959 begann ich in Freiburg/Brsg. mit dem Studium der Medizin und legte 1960 dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Nach dem 3. Semester wechselte ich nach München über, wo ich 1961 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Zu Beginn des Jahres 1963 erhielt ich an der Münchner Medizinischen Universitäts-Poliklinik das Thema zu vorliegender Dissertation. Nach Beendigung der praktischen Arbeiten hierzu kehrte ich nach Freiburg zurück und legte dort im Sommer 1964 das medizinische Staatsexamen ab.

Seit Januar 1965 arbeite ich auf der Inneren bzw. Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Idar-Oberstein als Medizinalassistent.

